Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

Das embryonale Rhabdomyosarkom

Fortschritt in Diagnostik und Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andrea Fleiner

1983

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G.-A. von Harnack

DAS EMBRYONALE RHABDOMYOSARKOM

Fortschritt in Diagnostik und Therapie

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

ANDREA FLEINER

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Brüster

Der Referent
gez.: Prof.Dr. Göbel

Der Korreferent
gez.: Prof.Dr. Müller

Diese Arbeit
ist
meinen Eltern
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0038

D A S E M B R Y O N A L E R H A B D O M Y O S A R K O M

Fortschritt in Diagnostik und Therapie

Einteilung:

1. Definition
2. Aetiologie und Pathogenese
3. Symptome und Anamnese
4. Vorkommen
5. Diagnostik
6. Pathologische Anatomie und Histologie
7. Differentialdiagnose
8.0. Therapie: Allgemein
8.1. Heutige Therapiemaßnahmen
8.2. Vergleich der Ergebnisse von früheren Therapiemaßnahmen und der multidisziplinären Therapie
8.3. Wertigkeit der einzelnen Disziplinen im Rahmen der multidisziplinären Therapie
8.3.1. Chemotherapie
8.3.2. Chirurgie
8.3.3. Radiatio
8.4. Komplikationen der multidisziplinären Therapie
9.0. Prognostische Kriterien
9.1. Stadieneinteilung
9.2. Histologischer Typ des Rhabdomyosarkoms
9.3. Lokalisation
9.4. Alter zum Diagnosezeitpunkt

Spezieller Teil:

Besonderheiten der Therapie bei Rhabdomyosrkomen der

1.0. Kopf - Hals - Nacken - Region
1.1. Orbita
1.2. Nasopharynx und Oropharynx
1.3. Zunge
1.4. Respirationstrakt
1.5. Ohr, Gehörgang und Mittelohr

Besonderheiten der Therapie bei Rhabdomyosarkomen des / der

2.0. Urogenitaltraktes
2.1 weiblichen Genitale
2.1.1. Vagina
2.1.2. Uterus
2.1.3. Vulva und Peritoneum
2.2. Rhabdomyosarkom des männlichen Urogenitaltraktes
2.2.1. Prostata
2.2.2. Paratestikulärregion
2.3. Rhabdomyosarkom der Blase
2.4. Rhabdomyosarkom der Gallengänge
2.5. Seltenere Lokalisationen des Rhabdomyosarkoms
3. Rhabdomyosarkom der Extremitäten

4. Schlußwort
5. Kurze Fallbeschreibung des eigenen Patientenkollektivs
6. Tabellarische Verläufe bei diesen Patienten mit Rhabdomyosarkom

1. Definition

Das Rhabdomyosarkom ist ein schnell wachsender Tumor von hoher Malignität. Es handelt sich um ein Neoplasma das aus Rhabdomyoblasten, den Vorläufern der quergestreiften Muskelzellen, entsteht (Patton und Horn 1962).

Es gehört zu der Gruppe der malignen Weichteilgeschwülste, in der insgesamt 12 bösartige Tumoren zusammengefaßt sind:

Maligne Weichteiltumoren:
- Alveoläres Weichteilsarkom
- Angiosarkom
- Extraskelettales Chondrosarkom
- Extraskelettales Osteosarkom
- Fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- Liposarkom
- Malignes Fibrohistiocytom
- Malignes Mesenchyom
- Malignes Schwannom
- Synovialsarkom
- Embryonales Rhabdomyosarkom

Das Rhabdomyosarkom wird als der häufigste Weichteiltumor betrachtet (Mahour et al 1967), und beträgt ungefähr 5 - 15% aller malignen soliden Tumoren, und 4 - 8% aller malignen Krankheiten bei Kindern unter 15 Jahren (Intergroup Rhabdomyosarcoma study 1977).

Da es sich um "versprengtes, embryonales" Mesenchym handelt, von dem der Tumor seinen Ausgang nimmt, kann diese Krankheit auch unabhängig vom Vorhandensein quergestreifter Muskelzellen auftreten. Es finden sich jedoch bevorzugte Lokalisationen wie Kopfbereich, Urogenitaltrakt mit Perineum, quergestreifte Muskeln des Stammes und der Extremitäten. Multizentrische Ursprünge können ebenfalls auftreten.

Charakteristisch für das Rhabdomyosarkom ist ein infiltratives, lokales Wachstum in angrenzende Strukturen und entlang von Muskelbündeln und Faszien. Ferner besteht die Tendenz zu frühzeitiger Metastasierung in entfernte Strukturen, sowie zu häufiger Rezidivbildung. Viele Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schon metastatische Herde entwickelt. Die Metastasierung erfolgt [illegible] lymphogen über die regionalen Lymphknoten und hämatogen vorwiegend in Lunge, Knochen, Gehirn und Abdomen (Haas et al 1978).

Der Tumor wurde vor 1950 selten als Rhabdomyosarkom erkannt. Nachdem Stobbe und Dargeon ihre Definition dieser Geschwulst veröffentlichten und gezeigt hatten, daß das histologische Muster dem embryonaler Muskelzellen sehr ähnlich ist, änderte sich dies. Mittlerweile macht dieses Sarkom 4 - 8% aller Malignome im Kindesalter (Sutow et al 1970) aus und steht an siebenter Stelle der Todesfälle im Kindesalter, die an Krebs erkrankt sind (Miller 1969).

2. Aetiologie und Pathogenese

Nach Montgomery und Capell durchläuft eine normale Muskelzelle bis zu ihrer Reife Stadien, von einer primitiven, runden Zelle über eine spindelförmige Zelle bis hin zu einer vielkernigen Muskelfaser, für die transversale und longitudinale Querstreifung charakteristisch ist.

Ein Rhabdomyosarkom rekapituliert diese Stadien, jedoch in höchst unorganisierter Weise, so daß manche Tumoren zwei bis drei Stadien darstellen können (Phelan und Juardo 1962).

Es bestehen folgende Theorien zur Entstehung des Rhabdomyosarkoms:

a) Metaplasie
Die rhabdomyoblastische Metaplasie multipotenter, primitiver Mesenchyme ist eine mögliche Erklärung für Rhabdomyosarkome in Organen, die normalerweise keine Skelettmuskelzellen enthalten wie z.B. Prostata, Blase und Gallengänge.

b) Versprengungstheorie
Hierbei wird angenommen, daß eine Versprengung von Rhabdomyoblasten an abnorme Lokalisationen im frühen fetalen Leben stattgefunden hat. Als Hinweis für die Versprengungstheorie wird die häufige Koinzidenz mit Fehlbildungen angeführt.

c) Gestörte Differenzierung mesenchymaler Stammzellen
Knowles et al 1976 führen an, daß das embryonale und botryoide Rhabdomyosarkom aus undifferenzierten mesenchymalen Elementen entsteht, die die Fähigkeit der Differenzierung in

gestreifte Muskelzellen haben. Aufgrund der Häufigkeit der Krankheit bei Kleinkindern, glaubt man ferner an eine Entwicklung in Utero.

d) Traumatische Genese
Ein erhöhtes Auftreten von Rhabdomyosarkomen nach Verletzungen wurde beobachtet. So geben Frayer et al 1966 an, daß 25% ihrer Patienten mit Rhabdomyosarkomen der Extremitäten in der Anamnese Traumen erwähnten. Cornog und Gonatas 1967 ist es gelungen in einer Studie der Ultrastruktur dieses Sarkoms typische Skelettmuskelsatelittenzellen zu beobachten, die eine sehr wichtige Rolle in der Muskelembryogenese und Muskelregeneration spielen sollen (Mauro 1961, Moss et al 1971, Muir et al 1965, Shafig et al 1965). Möglicherweise kann eine verstärkte Regeneration, wie nach Verletzungen, zu einer malignen Entartung der an sich bei Geburt ausdifferenzierten Muskelzellen führen.

e) Virale Induktion
Die Extraktion von Viren und viralen Elementen aus Rhabdomyosarkomen, spricht für einen viralen Einfluß bei der Entstehung eines Rhabdomyosarkoms (s.u.).

f) Intrauterine Entwicklung
Die Häufigkeitsverteilung für die Diagnose und Mortalität des Rhabdomyosarkoms zeigt eine deutliche Abnahme nach dem fünften Lebensjahr. Diese Tatsache veranlaßt dazu, den Ursprung dieser Krankheit während der intrauterinen Entwicklung zu suchen.

Eine genetische Prädisposition ist plausibel gemacht worden, da Weichteilsarkome oft mit erblichen Krankheiten einhergehen, wie z.B. das basale Naevus Zell Syndrom. Eine familiäre Häufung von Tumoren mit dem Zelltyp des Rhabdomyosarkoms und Tumoren anderer Zelltypen wurde dargestellt (Lawrence et al 1969). Li und Fraumeni konnten ebenfalls eine familiäre Häufung von Weichteilsarkomen, und somit des Rhabdomyosarkoms vorfinden. Umweltfaktoren wie Chemikalien, physikalische Noxen und Viren werden bei der Diskussion um die Entstehung des Rhabdomyosarkoms in Betracht gezogen.

Forschungen in der Virologie:
Nelson et al 1972 gelang es, menschliche Rhabdomyosarkomzellen (RD-Linie) auf Katzen zu transplantieren, so daß in den Tieren disseminierte Rhabdomyosarkome auftraten. In diesen Tumoren konnten eindeutig C-Typ Viren nachgewiesen werden.

Moloney 1966 beschrieb die Isolation eines Virus, der bei Mäusen ein Rhabdomyosarkom induzierte.

Hogan und Wood 1972 haben in ihren Forschungen Viruspartikel in menschlichen orbitalen Rhabdomyosarkomen nachgewiesen.

Heath berichtete schon 1956 darüber, einen malignen Tumor dieser Art durch eine i.m. Injektion von reinem Kobalt-Metallpuder bei Ratten erzeugt zu haben. Er glich dem histologischen Bild des Rhabdomyosarkoms.

Dieselbe tumorinduzierende Wirkung sollen folgende chemische Substanzen haben:

1. Triphenylmethan
2. 20-Methylcholanthren
3. Azopyrimidine
4. 7,12-Dimethyl-Bend-Anthracen

(Knowles et al 1976)

Eine elektronenmikroskopische Studie über die Differenzierung maligner Myoblasten in 7,12-Dimethyl-Benz-Antrhacen induzierten Rhabdomyoblasten wurden von Marcov und Hadjiolov 1977 durchgeführt. Die Differenzierung wurde im frühen Stadium des Tumorwachstums studiert: Die Zellpopulation bestand aus SC-Zellen (small cells) und aus Lssc-Zellen (long, spindeled, shaped cells). Die Differenzierung glich der des normalen Muskelgewebes. Diese Zellen haben mit denen des menschlichen Rhabdomyosarkoms bestimmte intracistrenale Einschlüsse gemeinsam.

Weitere Gemeinsamkeitern sind gut geformte Myofibrillen. Der praedominante Zelltyp jedoch besitzt keine Myofilamente aber eine große Anzahl von Cytofilamenten. Dieser Zelltyp wurde als Vorläufer differenzierter Zellen betrachtet und gleicht vollständig dem Produkt der Differenzierung maligner Myoblasten, welche durch 7,12-Dimethyl-Benz-Antracen induziert wurden, nämlich den Lssc-Zellen. Eine rhabdomyosarkomatöse Entwicklung aus verschiedenen anderen Malignomen konnte ebenfalls beobachtet werden. Zimmermann et al 1972 entdeckten eine rhabdomyosarkomatöse Differenzierung in malignen intraokularen

Medulloepitheliomen. Histologisch bestand eine Mischung aus neuroepithelialen Elementen und länglichen Rhabdomyoblasten mit typischer Querstreifung.

Ueda et al 1977 haben bei einem 18 Monate alten Kind eine asymptotische congenitale Cyste der Lunge entdeckt, welche ein kleines embryonales Rhabdomyosarkom beherbergte. Dieser Fall repräsentiert das Auftreten maligner Tumoren innerhalb maligner Malformationen. Ebenfalls interessant und äußerst selten ist das Entstehen eines Rhabdomyosarkoms innerhalb eines Cystosarkomes des Stammes, wie es von Barnes und Pietruszka 1978 geschildert wurde.

Nach Haas et al 1978 ist jedoch die Ätiologie dieses Sarkomes noch unbekannt.

3. Symptome und Anamnese

Symptome:
Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Fieber sind selten. Das Leitsymptom ist der "Tumor selbst". Da es sich um "versprengtes" embryonales Mesenchym handelt, von dem der Tumor seinen Ausgang nimmt, kann das Rhabdomyosarkom auch unabhängig vom Vorhandensein quergestreifter Muskelzellen auftreten. Es existieren aber bevorzugte Lokalisationen (Haas und Mitarb. 1978).

Die klinischen Symptome und die Differentialdiagnose ändern sich mit der Lokalisation des Primärtumors (Ragab et al 1973). Die Tumoren werden meist dadurch entdeckt, daß Eltern oder Ärzte eine schmerzlose Schwellung tasten. Gelegentlich liegen spezifischere Zeichen und Symptome vor (D'Angio und Evans 1975).

Entstehen die Rhabdomyosarkome in tieferen Geweben, in inneren Organen oder an Oberflächen, die mit der Außenwelt in Kontakt stehen, so können die Symptome frühzeitig auftreten. Charakteristisch dafür sind:

1. Wässrig blutige Abscheidungen (Vagina)
2. Persistierendes, übelriechendes, purulentes, blutiges Exsudat aus Nase und Ohr
3. Dysurie, Harnretention und Strangurie bei Kindern
4. Strabismus und Proptosis
5. Von den Testes separate Schwellung des Skrotums
6. Kompression des Rückenmarkes (Watanabe et al 1974) (Jones und Campbell 1976).

Da die klinischen Symptome hauptsächlich von der Lokalisation des Primärtumors abhängig sind, müssen diese getrennt behandelt werden.

Kopfbereich:
Ungefähr 36% aller Rhabdomyosarkome sind in dieser Region zu finden. Beim Sitz des Tumors in der ORBITA sind die Symptome in der Regel Sehstörungen oder eine Protrusio bulbi bei retrobulbär gelegenen Tumoren. Ein Befall des MITTELOHRES führt zu Erscheinungen wie bei einer chronischen Otitis media und gelegentlich zu Fazialisparesen. Tumoren im NASOPHARYNX erzeugen Symptome wie Sinusitiden und blutigen Schnupfen. Schluckbeschwerden und lokale Schwellungen werden bei Befall des weichen GAUMENS angegeben. Sarkome in der Region der PAROTIS und des KIEFERWINKELS imponieren meist durch schmerzlose Schwellungen.

Urogenitaltrakt und Perineum: (Inzidenz: 18%)
Ist die BLASE von diesem Sarkom befallen, so kann der Kliniker Dysurie, Hämaturie und Harnsperre vermerken. Ein Rhabdomyosarkom der VAGINA führt zu Blutungen bei Kleinkindern oder zum Hervortreten einer gallertartig - traubenförmigen Geschwulst. Bei GENERALISIERTEM ABDOMINALEM BEFALL ist meist nur eine intestinale Obstruktion als Symptom zu bemerken.

Stamm und Extremitäten (23%):
Die meisten Patienten beklagen sich lediglich über eine schmerzlose Weichteilschwellung.

Retroperitoneum:
Sarkome in dieser sehr seltenen Lokalisation können sehr lange symptomlos bleiben.

Bei sehr weit fortgeschrittenem Tumorstadium, kann dann bei dieser Lokalisation lediglich eine Bauchvorwölbung festgestellt werden.

Ein Rhabdomyosarkom, das im Ductus Choledochus oder in den Gallengängen entsteht, imponiert als Lebertumor und erzeugt bei Kindern einen Iktreus (Haas et al 1978).

Disseminierte Form:
Das embryonale Rhabdomyosarkom kann als disseminierter Tumor auftreten, wobei dann eine Vergrößerung von Leber und Milz zu beobachten sind, ebenso wie generalisierte Lymphadenopathie, Purpura oder Hämorrhagie, Anämie, Thrombocytopenie, Leukocytose und Blasten im Knochenmark. In dieser Verlaufsform ähnelt es den Ausbreitungsmöglichkeiten des Neuroblastoms oder malignen Lymphoms.

Anamnese:

Da es sich meist um Kleinkinder oder Kinder handelt, müssen die Eltern sorgfältig befragt werden:

1. Wann sind die ersten Symptome aufgetreten?
2. In welchem Zeitraum haben sich diese Anzeichen verschlechtert (z.B. Zunahme der Tumormasse)?
3. Ist ein Trauma vorhergegangen?
4. Sind Neoplasien irgendwelcher Art in dieser Familie gehäuft aufgetreten?

4. Vorkommen

Altersgruppen

Das Rhabdomyosarkom tritt in allen Altersstufen auf. Greise wurden beschrieben, die an dieser Krankheit litten. Es besteht jedoch übereinstimmend eine ganz deutliche Bevorzugung von Menschen jüngeren Alters. Dieser Tumor kann schon in Neugeborenen präsent sein. In einer Serie von 280 Fällen waren 9 Kinder diagnostiziert worden, die noch nicht das erste Lebensjahr erreicht hatten. (Ragab et al 1973).

Dies läßt folgern, daß es sich z.T. um eine pränatale Genese handeln kann.

Ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 2. und 6. Lebensjahr ist auffällig und ein zweiter bei Kindern die jünger als ein Jahr alt sind (Lawrence, Jegge und Foot 1964, Li und Fraumeni 1969, Haas und Mitarb. 1978).

Einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem zweiten und fünften Lebensfahr, einen Abfall im dritten Quinquennium, und ein zweiter Gipfel im Alter von 15 - 18 Jahren vertraten Jones und Campbell.

In einem Patientenkollektiv von 113 Fällen im Alter von 4 Monaten bis 15 Jahren, mit einem Median von 7 Jahren waren 38,5% unter 5 Jahren und 30% zwischen 11 und 15 Jahren alt (Fernandez et al 1975).

Ein durchschnittliches Alter von 5,8 Jahren wurde von Rochester und Minn 1968 anhand einer Serie von 75 Patienten errechnet.

Weichert et al 1976 beschrieb eine deutliche Anhäufung des Rhabdomyosarkoms im vierten Lebensjahr.

Die von Ehrlich 1971 gesammelten Fälle (1953 bis 1970) waren zu 67% unter 6 Jahre alt.

Andere solide Tumoren wie:
1. Neuroblastom
2. Wilm's Tumor
3. Retinoblastom
4. Teratome
5. Ependyome
6. Lebertumoren

treten ebenso vorwiegend bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren auf.

Häufigkeitsgipfel

Das Rhabdomyosarkom wird als der häufigste Weichteiltumor im Kindesalter angesehen (Malek, Kelalis 1977). Maligne Weichteilneoplasien betragen 5% bis 15% aller bösartigen Krankheiten, die bei Kindern vorgefunden werden.

Die Tumoren des ZNS ausgenommen, wird das Rhabdomyosarkom nur noch vom Neuroblastom und dem Wilm's Tumor an Häufigkeit übertroffen (Ragab et al 1973). Unter 1000 Kindern mit neoplastischen Krankheiten, die zwischen 1946 und 1966 am M.D. Anderson Hospital behandelt wurden, waren 8% an einem Rhabdomyosarkom erkrankt; 13% der 579 Kinder in dieser Serie konnten mit malignen, soliden Tumoren registriert werden. Die Intergroup Rhabdomyosarkoma Study 1977 bemerkte, daß dieses Sarkom 5% bis 15% aller malignen soliden Tumoren, und 4% bis 8% aller malignen Krankheiten bei Kindern unter 15 Jahren repräsentiert, was den Prozentangaben von Young und Mitarb. 1975, Jaffe und Mitarb. 1973 und Sutow und Mitarb. 1970 entspricht. Die Rhabdomyosarkomrate pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren wurde mit 0,27 angegeben (Harris County Inzidenz, 1958 bis 1970), während für Neuroblastome, Wilm's Tumoren und Knochensarkome (einschließlich osteogenes Sarkom und Ewing's Sarkom) 0,9, 0,85 und 0,48 steht. Somit ist die Inzidenz der Weichteiltumoren ungefähr die der Knochentumoren.

Die Mortalität bösartiger Krebskrankheiten im Kindesalter in den Vereinigten Staaten wurde 1969 von R. W. Miller und Fraumeni zusammengefaßt:

Diagnose	Fälle/100.000 Kindern/Jahr
Leukämie	3,45
ZNS Tumoren	1,14
Lymphome	1,54
Neuroblastome	1,51
Wilm's Tumoren	1,38
Knochentumoren	1,29
Rhabdomyosarkome	1,16
Retinoblastome	1,06
Andere	1,62
Total	7,15

Die Neugeborenensterblichkeit ist nach Miller und Fraumeni 1969 zu 1,2% auf die Erkrankung der Kinder an Sarkomen zurückzuführen:

Neoplasma	Rate (X)	Prozentsatz (XX)
Teratom	0,43	8,1
Hepatoblastome	0,48	5,1
Neuroblastome	1,30	2,6
Wilm's Tumor	0,43	1,3
Sarkome	0,58	1,2
Leukämien	2,11	1,0
ZNS Tumoren	0,34	0,7

(X) pro 10^6 Geburten

(XX) Prozentsatz neonataler Todesfälle bezüglich typenspezifischer Krebserkrankungen bei Kindern unter 5 Jahren

Geschlechtsverteilung

Von Serie zu Serie kann man leichte Variationen in der Geschlechtsverteilung des Rhabdomyosarkoms bei den Kindern bemerken, was auf die meist recht kleinen Serien zurückzuführen ist. Doch die Mehrzahl der Autoren beschreibt eine gleichmäßige Verteilung dieser Krankheit auf die Geschlechter.

Bei Kindern unter 4 Jahren tritt das Rhabdomyosarkom der Harnblase bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen. Was den Befall der Geschlechtsorgane anbetrifft, so übertrifft das botryoide Sarkom der Vagina an Häufigkeit die Rhabdomyosarkome der männlichen Geschlechtsorgane.

Lokalisation

Das Rhabdomyosarkom kann an allen anatomischen Stellen des Körpers auftreten, die Skelettmuskulatur enthalten, und ebenso dort wo diese normalerweise nicht existiert, wahrscheinlich aufgrund von "Versprengung" embryonalen, bzw. mesenchymalen Gewebes oder metaplastischen Veränderungen. Die häufigste Lokalisation der Primärläsion ist die Hals-Nacken-Region. Bei einer Literaturübersicht wurden von 290 ausgewerteten Fällen 150 Rhabdomyosarkome registriert, entsprechend einer Inzidenz von 51%. Von der Hals-Nacken-Region ist die Orbita mit Abstand am häufigsten betroffen. Andere hier befallene Lokalisationen sind:

- Larynx
- Nasopharynx
- Ohr
- Gaumen
- Nacken
- Nase
- Maxilla
- Parotis

Die nächst häufig erkrankte Region ist der Urogenitaltrakt mit Perinealgegend. Hier entsteht das Rhabdomyosarkom bevorzugt an:

- Blase und Ureteren

- bei männlichen Kindern:
  - Prostata
  - Funiculus spermaticus
  - Paratestikuläre Region
  - Skrotum
  - Penis

- bei weiblichen Kindern:
  - Uterus
  - Vagina
  - Vulva
  - Perineum

Extremitäten, Stamm und retroperitoneales Gewebe sind seltene Lokalisationen. Es ist ebenso möglich, daß der Ort der Primärläsion nicht mehr feststellbar ist, so daß eine multifokale Entstehung oder ein schon fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegen können.

Äußerst seltene Lokalisationen wurden von Engle et al 1962 im Falle eines cardialen Rhabdomyosarkomes beschrieben. Ueda und Mitarb. 1977 veröffentlichte einen Bericht über einen Patienten bei dem eine congenitale Cyste der Lunge entdeckt wurde, die ein embryonales Rhabdomyosarkom beinhaltete. Rhabdomyosarkome der Niere wurden durch Kotechma 1977 bekannt. Ein solches Sarkom, das innerhalb eines Cystosarkomes des Stammes wucherte, konnte von Barnes und Pietruszka 1978 diagnostiziert werden.

Tabelle NR.1.
Übersicht der Lokalisationen des Rhabdomyosarkoms bei Kindern

Autor	n	Prozentuale Verteilung auf:			
		Kopf-Hals-Nacken-Region	Uro-Genital-Trakt	Stamm und Extremitäten	Andere Lokalisationen
Jones und Campbell 1972	64	23	42	23	12
Heyn et al 1974	84	40,5	16,65	42,85	0
M.D. Anderson Hospital 1972	113	61	15	24	0
Mayo Clinic 1968	75	50	36	14	0
Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1977	308	36	18	31	15
Total	644	42,1	25,6	27	5,4

Diese Aufstellung läßt erkennen, daß bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen die Kopf-Hals-Nacken-Region am häufigsten betroffen ist. Danach ist der Urogenitaltrakt ebenso wie Stamm und Extremitäten vielfach befallen. Andere Lokalisationen als die oben genannten sind seltener anzutreffen. Auffallend sind jedoch die starken Unterschiede zwischen den einzelnen Serien, was eine allgemeine Beurteilung erschwert.

5. Diagnostik

Das Ziel diagnostischer Untersuchungen besteht darin,

1. den Ort und den histologischen Typ des Primärtumors festzustellen,

2. soweit als möglich die lokale Ausdehnung zu erkunden,

3. das Vorhandensein von Metastasen zu überprüfen.

Da die Diagnose nur anhand einer Biopsie gestellt werden kann, geht die Biopsie häufig den Untersuchungen bezüglich der Ausbreitung des Tumors voraus.

Allgemeine Untersuchungen:
Bei lokalisierten Tumoren können Radiographien des Primärtumors und Angiographien hilfreiche Maßnahmen sein, um den Ursprungsort und die Ausdehnung des Tumors darzustellen. Heute wird die Angiographie mehr und mehr von der Computertomographie verdrängt. Thoraxröntgenaufnahmen und Skelettszintigraphien sind wichtig, um Metastasen zu entdecken oder auszuschließen, welche die Therapie und Prognose deutlich ändern würden.

Bei der generalisierten Form des Sarkoms können Blutuntersuchungen Aufschluß über den malignen Prozeß geben, wie z.B. die erhöhte BSG, Anämie, Thrombepenie und Leukopenie Diese lassen dann Knochenmarksmetastasen vermuten und machen eine Knochenmarkspunktion erforderlich.

Knochenmarkspunktate werden bei Kindern mit Weichteilsarkomen selten entnommen, es sei denn man hat bei der vorausgehenden Diagnostik einen Knochenbefall feststellen können. Dennoch sollte man auch bei negativen Skelettbefunden eine Knochenmarkspunktion durchführen, ganz besonders in Fällen mit atypischen klinischen Symptomen oder schwieriger histologischer Diagnose.

Bei Vorhandensein von abnormen Zellen in Knochenmarkspräperaten ohne Skelettveränderungen auf dem Röntgenbild sollte die histologische Diagnose kritisch überdacht werden. Anaplastische Veränderungen von Retikulumzellsarkomen und Neuroblastomen können in klinischen und histologischen Bildern anaplastischen Formen des embryonalen Rhabdomyosarkomes verwirrend ähnlich sein.

Die Biopsie ist die diagnostisch wichtigste Maßnahme, da sie Aufschluß über den Tumortyp ansich gibt und somit über die Malignität der Krankheit. Sie soll im Primärbereich des Tumors erfolgen, um ihn histologisch klassifizieren zu können. Im Falle einer Operation sollten zu Ende der Operation nochmals durch Randschnitte Gewebeproben entnommen werden, um verbliebene Tumorreste auszuschließen. Da das Rhabdomyosarkom in frühen Stadien lymphogen in regionale und entfernte Lymphknoten metastasiert, sind Biopsien von Lymphknoten äußerst sinnvoll.

Wegen des multifokalen Auftretens des embryonalen Rhabdomyosarkoms richten sich die speziellen Untersuchungen nach der Region in der der Primärtumor vermutet wird. Dies können sein:

- Ultraschall
- Computertomographie
- Angiographie
- Lymphographie
- Radionukleare Studien
- Urographie
- Gastrointestinale Studien
- Enzymbestimmungen
  (Fetale Enzyme, Glutamatdehydrogenase, Pyruvatkinase)
- Neurologische Untersuchung
- Ophthalmologische Untersuchung
- Skelettszintigraphie

Metastasen streuen auf dem Blutwege und dem Lymphsystem, so daß eine ausgedehnte radiologische Diagnostik notwendig ist.

Radiologische Untersuchungsmaßnahmen

Diese Untersuchungen kontrollieren, in wieweit eine Streuung dieses malignen Tumors schon stattgefunden hat. Frontale und laterale Brustwandaufnahmen und eine Überwachung des Skelettsystemes sollten in allen Fällen unternommen werden. Komplexere Röntgenstudien sollten dann durchgeführt werden, um die Ausdehnung der Krankheit in spezielleren Gebieten zu erfassen.

Bei Lokalisation in Orbita, Nasopharynx und Maxilla sind Tommogramme der Gesichtsknochen, Schädelbasis, paranasalen Sinus und Pharynx von Bedeutung. Hiermit kann ein Befall der Knochen oder die Ausdehnung der Tumormasse beurteilt werden.

Diese Technik führt ebenfalls zu guten Erfolgen bei der Suche nach sonst nicht sichtbaren Metastasen in der Lunge.

Konstrastaufnahmen wie Bariumklistier und Bariumbreischluck, Ausscheidungsurogramme und Cystogramme helfen die Grenzen des Tumors festzulegen, der im Becken oder Abdomen seinen Sitz hat.

Eine Angiographie stellt die Lokalisation und Ausdehnung bei tiefsitzenden Tumoren dar, z.B. bei solchen im Becken und Abdomen.

Die Lyphangiographie findet Verwendung bei Lymphknotenmetastasen von Tumoren der unteren Extremitäten oder der Beckenregion.

Radionukleare Studien von Skelett, Gehirn und Leber vervollständigen die Untersuchung.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen beinhalten Routinetests wie Urinanalyse und komplettes Blutbild.

Malignome wie Rhabdomyosarkome, Lymphome und Neuroblastome können im Blutbild deutliche Änderungen wie Anämien, Thrombocytopenien und Leukozytosen, ganz besonders der Neutrophilen, einhergehend mit einer Anhäufung unreifer Leukozyten, hervorrufen. Auch Blasten im Knochenmark können vorgefunden werden.

Eine erhöhte BSG weist auf einen malignen Prozeß hin. Die Kontrolle der Leber- und Nierenwerte erlauben eine Affektion dieser Organe darzustellen.

Immunologische und enzymatische Experimente

Hiramoto und Mitarb. 1966 konnte eine Methode entwickeln, die erlaubt das Rhabdomyosarkom immunologisch zu diagnostizieren. Er präparierte in Hasen ein Serum, das mit menschlichem Myosin reagiert (Antihumanmyosin Serum). Embryonale Rhabdomyosarkome zeigten definitive Reaktionen mit diesem Antiserum.

Herzfeld 1972 bewies in den Untersuchungen der Verteilung von Glutamatdehydrogenase in Rattengewebe, daß die Aktivität dieses Enzymes bei Vorhandensein eines Rhabdomyosarkomes bedeutend höher ist, als in normalem Muskelgewebe sonst nachzuweisen ist.

Farron und Mitarbeiter 1972 konnte anhand seiner Untersuchungen dokumentieren, daß der Verlust gewebespezifischer Morphologie charakteristisch für Neoplasien ist und im allgemeinen in Proportion zu einem Anwachsen verschiedener fetaler Enzyme steht.

Die Aldolase und Laktatdehydrogenase sind nicht zum biochemischen Nachweis des Rhabdomyosarkomes geeignet, da sich die fetale Form nicht von der der Erwachsenen unterscheidet.

Die Pyruvatkinase, die in eine L-, K- und M-Form eingeteilt wird, demonstriert bei der Existenz eines Sarkomes eine Umwandlung der erwachsenen Isoenzyme in fetale. Die sonst nur in erwachsenen Muskelzellen präsente M-Form wird bei einem Rhabdomyosarkom komplett durch die K-Form ersetzt.

T. C Richards 1973 erbrachte durch seine Forschungen den Beweis, daß bei Muskeltumoren eine deutliche Erhöhung der Glutamin-Hexosephosphat-Amino-Transferasen-Aktivität vorliegt, verglichen mit dem normalen Muskelgewebe. Shapira und Mitarb. 1972 haben alveoläre Rhabdomyosarkome von Kindern histologisch und enzymatisch analysiert. Die Enzymkomponente des Tumors demonstrierte eine Tendenz zur enzymatischen Dedifferenzierung, so daß die Kreatinkinase, Aldolase und LDH abnorme Isoenzyme des embryonalen Typus vorwiesen. Es scheint, daß das fetale Isoenzymmuster, das in dieser Arbeit demonstriert wurde, ein allgemeines Phänomen des Rhabdomyosarkomes ist. Dieses Sarkom ist nicht nur bezüglich des Gewebes von embryonalem Charakter, sondern auch hinsichtlich molekularer Strukturen.

6. Pathologische Anatomie und Histologie

Makroskopie

Makroskopisch ist eine meist knotige Geschwulst vorzufinden, die in ihrer Konsistenz von fest über cystisch bis weich variiert. Die verschiedenen Gewebe, aus denen der Tumor besteht, nämlich kollagenes, myxomatöses und nekrotisches, sind gemäß ihrem Verhältnis zueinander für die Konsistenz verantwortlich.

Der Tumor erscheint selten in großer Form, ausgenommen im Falle des botryoiden Sarkoms, das aus vielen traubenähnlichen, mukösen Polypen besteht. Wächst diese Geschwulst über die Körperfläche nach außen, so kann man häufig Sekundärinfektionen und Ulcerationen entdecken.

Manchmal erscheint der Tumor gut umschrieben, tatsächlich ist er jedoch nie richtig verkapselt. Die Schnittfläche zeigt nekrotisches, hämorrhagisches Gewebe mit mukösen und festen, rosa-weißen Anteilen.

Wachstum und Streuung

Charakteristisch für das Rhabdomyosarkom ist eine ausgeprägte Infiltration in das umliegende Gewebe. Der starke und weitgreifende Befall in umliegende Strukturen erfolgt bevorzugt entlang von Flächen und Faszien. Die Ränder des Primärtumors sind unbestimmt, und diskontinuierliche Nester mikroskopisch kleiner Tumoren sind in beträchtlichen Abständen des Primärtumors zu finden.

Alle Rhabdomyosarkome wachsen schnell und neigen dazu, früh und weit zu metastasieren. Hämatogene Streuung erfolgt bevorzugt in Lunge, Knochen, Knochenmark, Gehirn und Abdomen. Dieses maligne Muskelsarkom ist eines der wenigen Neoplasien bei Kindern, die zu Knochenmarkmetastasen führen können.

Metastasen in regionale Lymphknoten sind häufig und bei einigen Lokalisationen, wie z. B. dem Nasopharynx können sie das erste Krankheitsanzeichen sein. Dem embryonalen Typ dieses Sarkomes wird eher eine Neigung zur lokalen Infiltration und seltener Fernmetastasierung zugeordnet. Dies trifft auch z.T. für das botryoide Sarkom in urogenitalen Organen zu.

Überraschenderweise wurden vereinzelt Fälle von Tumoren beschrieben, die äußerst langsam gewachsen sind und dem sonstigen Bild dieses Tumors widersprachen. Die Prognose ist bei solchen Neoplasien deutlich besser (Shapira et al 1973).

Es ist zu berücksichtigen, daß man zu der Annahme berechtigt ist, daß bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung okkulte, nur mikroskopisch erkennbare Fernmetastasen vorliegen. Prozentsätze zwischen 25% und 50% sind in der Literatur beschrieben worden.

Diese Annahme wird auch durch die Tatsache gestützt, daß 90% aller Fernmetastasen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (vor der Chemotherapieära) auftraten.

Die rezidivfreien Überlebenszeiten ändern sich daher auch 5 Jahre nach Diagnosestellung gegenüber dem ersten Jahr praktisch nicht (Haas und Mitarb. 1978).

Allgemeine Histologie

Horn und Enterline 1958 haben erstmalig drei Subtypen des Rhabdomyosarkomes festgelegt und diese ausführlich beschrieben.

1.
Das embryonale Rhabdomyosarkom ist vorwiegend im Bereich der Orbita, des Nasopharynx, der Gallenwege und des Urogenitaltraktes vorzufinden. 60% aller Rhabdomyosarkome sind vom embryonalen Typ (Albores-Saavedra et al 1965). Lockere Zell-Lagerungen sind charakteristisch. Der Beweis, daß es sich um tumuröse Muskelzellen handelt, ist oft nur elektronenmikroskopisch zu erbringen (Horvat und Mitarb. et al 1970). Das botryoide Sarkom wird als Unterform des Embryonalen Rhabdomyosarkomes betrachtet. Der Begriff dient vor allem der makroskopischen Beschreibung, da der Tumor traubenförmig polypoid wächst.

2.
Das alveoläre Rhabdomyosarkom tritt vorzugsweise im Bereich der Extremitäten, des Rumpfes und von Kopf und Nacken auf. Typisch ist, histologisch, das alveoläre Muster, das an das Bild einer fetalen Lunge erinnert.

3.
Der pleomorphe Subtyp tritt charakteristisch beinahe ausschließlich bei Erwachsenen auf und bietet histologisch extreme Kernpleomorphie als Kennzeichen.

Mischformen aller drei Untergruppen kommen vereinzelt vor (Bale + Reye 1975), so daß die Weltgesundheitsorganisation (WHO) das Rhabdomyosarkom in vier Kategorien eingeteilt hat:

1. Embryonales Rhabdomyosarkom
2. Alveoläres Rhabdomyosarkom
3. Pleomorphes Rhabdomyosarkom
4. Gemischtes Rhabdomyosarkom

Die pathologische Diagnose des Rhabdomyosarkomes ist äußerst schwierig und in vielen Fällen konnte die richtige Diagnose erst nach mehreren Biopsien gestellt werden.

Patton und Horn korrelierten die Morphologie dieses Sarkomes mit der Skelettmuskelentwicklung des Embryos und bemerkten, daß das embryonale Rhabdomyosarkom ganz deutlich dem sich entwickelnden Muskel eines 7 - 10 wöchigen Fetus entspricht, wohingegen alveoläre Typen mit dem Muster eines 10 - 12 Wochen alten Feten zu vergleichen sind. Es wurden jedoch keine Korrelationen zwischen embryonalem Muskel und den Zellen des pleomorphen Rhabdomyosarkomes gefunden. Dies führt zu der Annahme, daß das pleomorphe Rhabdomyosarkom eine Entdifferenzierung erwachsener Muskelzellen darstellt.

Spezielle Histologie

Embryonales Rhabdomyosarkom

Das embryonale Rhabdomyosarkom ist das am wenigsten differenzierte aller Untergruppen und kann deshalb Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung bieten. Der embryonale Typ tritt vorwiegend bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern auf.

Stobbe und Dargeon 1950 beschrieben erstmals diesen Typ des Rhabdomyosarkomes. Zwei Zelltypen sind vorherrschend, nämlich die Rundzellen, welche Lymphozyten ähnlich sind, und die Spindelzellen, welche bipolare Prozesse aufweisen. Ein einzelner, zentraler, bis exzentrisch liegender, hyperchromatischer Kern mit granulärem Kernchromatin ist vorzufinden. Spärlich bis reichlich auftretendes eosinophiles Cytoplasma mit homogenen Vakuolen oder Granula und ebenso die Anwesenheit von Glykogen wurden beschrieben. Longitudinale und transversale Querstreifung sind meist nur elektronenmikroskopisch nachweisbar. Lichtmikroskopisch sind diese pathognomonischen, histologischen Merkmale schwer und selten darzustellen. Patton und Horn 1962 sind der Meinung, gemäß vielen anderen Autoren, daß das Fehlen dieser cytologischen Merkmale nicht gegen die Diagnose eines Rhabdomyosarkomes spricht, da die Muskelzellen von 7 bis 12 Wochan alten Feten, die dem histologischen Muster von embryonalen und alveolären Sarkomen dieser Art entsprechen, auch keine oder kaum Querstreifung aufweisen. Deshalb ist Querstreifung vorwiegend auch nur bei dem pleomorphen Typ darzustellen, der eine Dedifferenzierung erwachsener Muskelzellen darstellt (Pratt 1969, Nelson 1969, Zimmermann 1972).

Knowles et al 1976 ist jedoch der Auffassung, daß das sine qua non für die ultrastrukturelle Diagnose des Rhabdomyosarkomes von 150 Å dicke Myosinfilamente im Cytoplasma einiger Tumorzellen abhängt, da diese Myosinfilamente spezifisch für quergestreifte Muskelzellen sind (Dito und Batsakis 1962).

Cytoplasmatische Kohäsion ist selten zu sehen, doch sind Areale beschrieben worden die syncytialen Massen geglichen haben sollen. Mehrkernige Riesenzellen treten im Gegensatz zum pleomorphen Typ hier sehr selten auf. Mitotische Figuren sind vorhanden, jedoch längst nicht so häufig wie beim alveolären und pleomorphen Typ. Das embryonale Rhabdomyosarkom entspricht den Muskelzellen eines 7 bis 10 Wochen alten Feten.

Das botryoide Sarkom - aufgrund seiner großen Erscheinungsform so genannt - ist ein polypoides embryonales Rhabdomyosarkom, das sich auf muköser Oberfläche entwickelt, besonders in Hohlorganen wie Blase, Vagina, Gallengänge, Larynx, Ohr- und Nasopharynx. Es gleicht makroskopisch traubenförmigen Polypen, was ihm seinen Namen gibt. Fleischige Klümpchen und perlige Tumorknötchen kann man entlang der mukösen Oberfläche der Hohlorgane antreffen, die, wenn sie ungehemmt wachsen, aus natürlichen Öffnungen hervorragen können, so daß sich ein polypoides Gewächs aus Urethra, Vagina oder dem Nasenloch präsentieren kann.

Histologisch sind die Zellen vom embryonalen Typ und wachsen in einer ödematösen Matrix neben weitgehend intakter Mukosa. Hyperchrome, gut begrenzte, locker angeordnete Zellen, die von zellarmen myxomatösem Stroma umgeben sind, werden von dilatierten Blutgefäßen durchzogen. Das von Dito und Ratsakis 1963 beschriebene "Cambium Layer" ist bei diesem Sarkom auffällig. Es handelt sich hier um eine neoplastische Zellzone unterhalb des Epitheliums, die aus kurzen, spindelförmigen embryonalen Zellen besteht und parallel zur Oberfläche angeordnet ist (King und Finney 1977, Hilgers und Mitarb. 1976, Jereb und Mitarb. 1976).

Das Erkrankungsalter für diesen Typ wird mit 7 Jahren angegeben. Das histologische Muster dieses Sarkoms führt öfters zu Verwechslungen mit einem Myxom oder Hämangiom bei der Untersuchung von bioptischem Material.

50 bis 96% aller Rhabdomyosarkome bei Kindern sind vom embryonalen Typ (Albores-Saavedra, Hilgers und Mitarb. 1976, Gavini et al 1976, Haas et al 1978).

Zwei Varianten des embryonalen Typus wurden beschrieben:

1.
Bei Tumoren in den Gallengängen gleichen die Tumorzellen denen glatter Muskelzellen und können mit Leiomyosarkomen verwechselt werden. Die wenigen myxoiden Arealen weisen jedoch auf ein Rhabdomyosarkom hin.

2.
In Uterus und Ovar entstehen z. T. untypische, polygonale, epitheliale Zellen, wobei hier die häufig vorhandene Querstreifung zur richtigen Diagnose führt.

Das Alveoläre Rhabdomyosarkom

Die alveoläre Form des Rhabdomyosarkomes ist selten im ersten Lebensjahrzehnt anzutreffen, sondern vorwiegend im Adoleszentenalter. Diese Form wurde erstmals von Riopele und Theriault 1956 beschrieben. Solche Tumoren sind gewöhnlich fester und weniger myxoid als embryonale. Der Name ist begründet aufgrund der multikavitären Architektur, dem alveolären Muster dieses Tumors und der Tendenz dieser Zellen, zusammenhängende Gewebesepten unregelmäßig auszukleiden. Die somit entstehenden Zellnester werden von fibrovaskulären Septen getrennt.

Die vorherrschende Zelle ist uniform, rund bis oval und besitzt nur spärlich eosinophiles Cytoplasma, gelegentlich mit Vakuolen und Glykogengranula. Querstreifung kann im allgemeinen dargestellt werden. Vielkernige Riesenzellen sind in den Septen und innerhalb des hyalinisierten Netzwerkes zu sehen. In den alveolären Räumen herrschen eher Zellen vor, die in ihrer Form an Kaulquappen bzw. Tennisschläger erinnern (Tadpole cells und racket shaped cells).

Lediglich 3% bis 24% aller Kinder, die an Rhabdomyosarkomen erkrankt sind, können diesen Typ aufweisen, der bevorzugt an Extremitäten und Stamm auftritt.

Die Tumorzellen, die im Inneren der Höhlen proliferieren und alle Reifestadien, von blastischen und undifferenzierten Elementen bis zu extrem großen Myozyten, die erwachsenen Muskelfasern ähneln, darstellen, werden z.T. aufgrund der überwiegend kleinen Zellen mit kompaktem hyperchromatischem, ovalem, randständigem Kern für Retikulumzellsarkome oder Lymphosarkome gehalten.

Ähnlichkeiten zu angiomatösen und epithelialen Tumoren sind auffällig.

Das histologische Muster entspricht dem der Muskelzellen eines Feten in der 10. bis 12. Woche.

Anhand einer großen Serie von Patienten die an alveolärem Rhabdomyosarkom erkrankt sind wurde ein Durchschnittsalter von 29 Jahren errechnet (Patton und Horn 1962).

Das Pleomorphe Rhabdomyosarkom

Die pleomorphe Form tritt bei Kindern äußerst selten auf und wurde damals über viele Jahre als alleinige histologische Form des Rhabdomyosarkoms angesehen. Weber 1854 - Erstbeschreiber dieses Tumors - berichtete über einen Tumor an einem 21-jährigen Patienten. 0% bis 14% aller Kinder, die an Rhabdomyosarkom erkrankt sind, sind diesem histologischen Subtyp zuzuordnen. Ein embryonales oder fetales Korrelat ist nicht vorzufinden, was zu der Feststellung führte, daß es sich bei diesem Typ um die Entartung erwachsener Muskelzellen handeln muß. Man nennt dieses Sarkom auch den adulten Typ des Rhabdomyosarkomes.

Mikroskopisch herrschen spindelförmige Zellen vor, die parallel oder in Bündeln, jedoch ohne spezifische Muster angeordnet sind. Longitudinale Myofibrillen und Querstreifung kann man mit Hilfe von PTAH Preparation meistens darstellen. Mehrkernige Riesenzellen und Rundzellen mit mehr oder weniger eosinophilem Cytoplasma, das z.T. Vakuolen und Glykogen enthält, sind charakteristisch. Die ovoiden, länglichen Kerne enthalten geklumptes Chromatin. Das Gesamtbild wird von stark pleomorphen, bizarren, irregulär angeordneten Zellen und zahlreichen mitotischen Figuren bestimmt.

Der meist in Skelettmuskeln entstehende Tumor tritt bevorzugt im Erwachsenenalter auf.

Patton und Horn 1962 errechneten ein durchschnittliches Alter von 53 Jahren.

Tabelle Nr. 2
Anatomische Verteilung von 290 Rhabdomyosarkomen, nach Saavedra 1965

Lokalisation	Embryonal	Alveoläre	Pleomorph	Total
Orbita	66	13		79
Kopf und Nacken	22	10	2	34
Maxilla	11	5	1	17
Nasopharynx	16	1		17
Mittelohr	2			2
Larynx	1			1
Brustwand	5	3	1	9
Mediastinum	1		1	2
Diaphragma			1	1
Ob. Extremitäten	7	10	4	21
Untere Extrimit.	19	11	13	43
Retroperitoneum	19			19
Gallengang	3			3
Abdomen	3	2		5
Harnblase	11			11
Testes	3	2		5
Vagina	14			14
Perineum	5	2		7
Total	208	59	23	290

Aus dieser Aufzeichnung wird ersichtlich, daß das embryonale Rhabdomyosarkom das alveoläre und pleomorphe an Häufigkeit weit übertrifft, wobei der alveoläre Typ eine mittlere Stellung einnimmt und der pleomorphe als selten zu betrach-

ten ist. Bei Lokalisationen wie Kopf-Nacken-Region, Maxilla, Nasopharynx, Orbita, Vagina, Harnblase und Retroperitoneum dominiert deutlich der embryonale Typ. Vom pleomorphen Rhabdomyosarkom sind am meisten die Extremitäten betroffen, insbesondere die unteren.

Mischtumoren, Differenzierungsgrade und Querstreifung

Rhabdomyosarkome, die zwei bis drei histologische Subtypen beinhalten, sind beschrieben worden. Derartige Mischtypen treten jedoch sehr selten auf (Bale und Reye 1975).

Ein embryonales Rhabdomyosarkom, dessen Zellen eine deutliche Differenzierung zeigen, wurde von Bale und Reye 1975 und Weichert und Coll 1976 beschrieben und als differenziertes embryonales Rhabdomyosarkom bezeichnet.

Histologisch weisen diese Zellen, verglichen mit dem sonst wenig oder überhaupt nicht differenzierten embryonalen Typ, folgende Merkmale auf:
Sie sind größer, polygonaler mit hellerem acidophilem Cytoplasma und kompakt fibrösem Hintergrund. Eindeutig prädominante Elemente konnten jedoch nicht festgestellt werden. Hämmorrhagien und Nekrosen sind selten.

Eine Korrelation zwischen der Differenzierung und der Radiosensibilität ist darzustellen (Dito und Batsakis 1963, Sutow et al 1970, King und Finney 1977, Shapira et al 1972, Dehner und Chen 1978).

Weichert et al 1976 haben die Klassifizierung nach Horn und Enterline 1958 modifiziert, wobei seine Einteilung, die Reifung und Differenzierung der Zellen berücksichtigt. Diese Klassifizierung teilt das Rhabdomyosarkom in vier Typen ein, wie folgt:

Typ A: Der Tumor besteht aus spindelförmigen Zellen verschiedener Größe, die kein sarkoplasmaähnliches Cytoplasma vorweisen.

Typ B: Runde, leicht längliche Zellen mit eosinophilem Cytoplasma, gleichen gut differenzierten Rhabdomyoblasten.

Typ C: Gemischt aus Typ A und Typ B.

Typ D: Alveoläre Architektur.

Im Vergleich dazu teilt die WHO (Weltgesundheitsorganisation) das Rhabdomyosarkom in vier histologische Untertypen ein, wobei hier die Differenzierung nicht ausschlaggebend ist.

1. Embryonales Rhabdomyosarkom
2. Alveoläres Rhabdomyosarkom
3. Pleomorphes Rhabdomyosarkom
4. Gemischtes Rhabdomyosarkom

7. Differentialdiagnose

Das Rhabdomyosarkom bietet histopathologisch z. T. große Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung. Einige neoplastische und pseudosarkomatöse Proliferationen können histopathologisch mit dem Rhabdomyosarkom verwechselt werden. Man kann die zur Differentialdiagnose stehenden Tumoren in drei Gruppen einteilen:

1. Die Rundzellneoplasmen, wie Neuroblastom, Esthesioneuroblastome, Ewing's Sarkom und maligne Lymphome.

2. Die Spindelzellsarkome, wie das Fibrosarkom, fibröses Histiocytom, Leiomyosarkom und maligne Schwannom.

3. Alveoläre Weichteilsarkome wie Hämangiopericytome, granulocytäre Sarkome, Meningealsarkome, undifferenzierte Sarkome und Liposarkome.

Ebenso ist die benigne noduläre Fasziitis differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen. Der klinische Verlauf dieser Neoplasmen kann in gewissen schwierigen Fällen von großer Bedeutung für die richtige Diagnose sein.

1. Das Neuroblastom

Metastatische Neuroblastome können an vielen Lokalisationen vorgefunden werden und rühren von Primärtumoren der Nebenniere oder der retroperitonealen, mediastinalen und cervikalen sympathischen Ganglien her. Histologisch bietet dieser

Tumor eine dichte Zellpopulation von uniformen, kleinen Zellen mit schwach ausgeprägtem Pleomorphismus und cytoplasmatische Azidophilie. Die infiltrierenden Ränder des Tumors zeigen neuroepitheliale Differenzierung. Elektronenmikroskopisch sind Neurotubuli nachweisbar (Albert und Mitarb. 1967)

2. Esthesioneuroblastom

Dieser Tumor ist bei Kindern sehr selten vorzufinden, häufiger bei Erwachsenen. Solche Neoplasmen entstehen in der Orbita und führen zu massiver Destruktion der Gesichtsknochen, wie es auch bei fortgeschrittenem Rhabdomyosarkom anzutreffen ist. Da es sich um eine radiosensitive Geschwulst handelt bestehen gute Heilchancen durch Betrahlungen (Perzin 1976, Kadish 1976, MacKay 1976).

3. Ewing's Sarkom

Die Metastasen des Ewing's Sarkom können ganz plötzlich auftreten und gehen mit Hämorrhagien einher, wobei sie die explosive Präsentation eines Rhabdomyosarkomes nachahmen. Obwohl Ewing's Sarkome gewöhnlich in langen Knochen ihren Ursprung haben, sind Metastasen von Primärtumoren in Rippen und Metatarsalknochen beschrieben worden. Histologisch besteht das Ewing's Sarkom aus einer isomorphen Zellpopula-

tion von dicht aneinanderliegenden neoplastischen Zellen, die zwei- bis dreimal so groß wie Lymphozyten sind. Tumorzellnester, die von fibrösen Septen unterbrochen werden, sind charakteristisch. Das spärliche Cytoplasma enthält häufig Glykogen (Spjut und Mitarb. 1971).

4. Malignes Lymphom

Das maligne Lymphom wird häufig in histopathologisch unklaren Fällen als Differentialdiagnose des Rhabdomyosarkomes in Betracht gezogen. Histologisch sollte es jedoch nie damit verwechselt werden, da es doch ein deutlich andersartiges Zellmuster aufweist. Wie das Neuroblastom ist diese Geschwulst zellreicher und stellt eine uniforme Zellpopulation dar, mit spärlichem, unauffälligem, nicht acidophilem Cytoplasma.

Das typische afrikanische, Ebstein-Barr-Virus-Titer-positive-Burkitt Lymphom bei Kindern tritt vorwiegend im Kopfbereich (Maxilla, Orbita) auf, entsprechend der bevorzugten Lokalisationen des Rhabdomyosarkomes. Histologisch sind hier unreife, neoplastische, lymphomatöse Zellen ohne Entdifferenzierungserscheinungen zu finden.

5. Fibrosarkom

Nicht embryonale maligne Weichteilsarkome treten im Allgemeinen häufiger bei älteren Individuen auf. Charakteristisch für das Fibrosarkom ist die Grätenmusteranordnung der Tumorzellen, die von Kollagen umgeben sind. Cytoplasmatische Acidophilie und myxomatöse oder faszikuläre Areale, wie sie beim Rhabdomyosarkom zu sehen sind, existieren beim Fibrosarkom nicht (Eifrig 1969).

6. Fibröses Histiozytom

Der Tumor wird meist bei Menschen mittleren Alters diagnostiziert. Mikroskopisch fällt eine Mischung von fibroblastischen Zellen und fettigen Histiocyten auf. Spindelförmige Zellen können radspeichenähnliche Strukturen bilden. In der malignen Form können riesenzellige Elemente und Histiozyten mit acidophilem Cytoplasma Rhabdomyoblasten ähneln, doch die Zellen enthalten Lipide und es fehlt die sarkomatöse Organisation (Stout und Mitarb. 1967).

7. Leiomyosarkom

Das Leiomyosarkom, ein malignes Neoplasma aus glatten Muskelzellen, ist bei Kindern selten beobachtet worden, wohingegen Leiomyome diese Altersgruppe häufiger betreffen. Die kompakten, in Bündeln angeordneten Zellen, sind acidophil und zeigen eher longitudinale Filamente als Querstreifungen (Howard und Mitarb. 1975).

8. Maiignes Schwannom

Embryonale Rhabdomyosarkome können auffallende Pallisaden bilden, die von myxomatösen Arealen umgeben sind und somit fälschlicherweise die Diagnose eines malignen Schwannomes provozieren. Cytoplasmatische Acidophilie und explosives Wachstum weisen jedoch auf das Rhabdomyosarkom hin (Porterfield 1962).

9. Alveoläres Weichteilsarkom

Dieses Sarkom wird aufgrund seines alveolären Musters und des acidophilen Cytoplasmas häufig mit dem alveolären Rhabdomyosarkom verwechselt. PAS positive cytoplasmatische Kristalle und fehlende Rhabdomyoblasten mit Querstreifung unterscheiden diese Geschwulst vom embryonalen Rhabdomyosarkom, das sich durch kleine, kaum differenzierte Tumorzellen auszeichnet (Enzinger und Mitarb. 1969).

10. Hämangiopericytom

Seine charakteristisch stark vaskularisierte Architektur, mit prominenten Retikulinfasern und fehlendem acidophilem Cytoplasma spricht gegen die Diagnose eines Rhabdomyosarkomes.

11. Granulocytosarkom (Chlorom)

Bezeichnend für dieses Sarkom ist eine tumoröse Ansammlung von myeloisch-leukämischen Zellen in weichen Geweben. Aufgrund der fulminanten und entzündlichen Erscheinung wird dieser Tumor mit entzündlichen Pseudotumoren oder Rhabdomyosarkomen verwechselt. Im Gegensatz zum Rhabdomyosarkom, sind die Zellen des Granulocytosarkoms weit kleiner und dichter gepackt und ohne cytoplasmatische Acidophilie sowie ohne Querstreifung. Ferner fehlt den Kernen die intensive Hyperchromasie, wie sie für das Rhabdomyosarkom charakteristisch ist (Hogan et al 1966, Rappaport et al 1966, Zimmermann 1975).

12. Meningeales Sarkom

Eine progressive Proptosis, ein Symptom dieser Krankheit, kann ein Rhabdomyosarkom der Orbita simulieren. Die typische Lokalisation für das Rhabdomyosarkom der Orbita ist der untere äußere Quadrant, was eine Proptosis des Auges nach unten oder außen verursacht, wohingegen das meningeale Sarkom den Bulbus stets in gerader Linie nach außen preßt. Undifferenzierte mesenchymale Zellen mit ovalen, vesikulären Kernen und undeutlichem Cytoplasma werden beim meningealen Sarkom von Retikulinfasern umgeben (Hogan et al 1966).

13. Undifferenziertes Sarkom

Es handlet sich hier um hochaggressive und stark metastasierende Tumoren mesenchymalen Ursprungs. Die ovoiden, vesikulären Kerne mit fein dispersiertem Heterochromatin unterscheiden sich von denen des Rhabdomyosarkoms mit seinen groben Chromatinstrukturen. Obwohl dieses Sarkom cytoplasmatisch trichromnegativ ist, muß es beim embryonalen Rhabdomyosarkom zur Differentialdiagnose stehen (Mendelblatt 1964).

14. Liposarkom

Das myxoide Erscheinungsbild dieses Tumors wird oft mit der myxoiden Variante des orbitalen Rhabdomyosarkomes verwechselt. Ein plexiformes kapillares Muster, Siegelringzellen und die fehlende cytoplasmatische Trichromaffinität sprechen gegen ein Rhabdomyosarkom.

15. Noduläre Fasziitis

Es handelt sich um eine benigne Proliferation von subkutanem Bindegewebe an den oberen Extremitäten und dem Stamm. Meist präsentiert sich ein schmerzloser Tumor, der dann in der Peripherie Muskelfasern infiltrieren kann. Da dies eine benigne Geschwulst ist, muß sie dringend von einem embryonalen Rhabdomyosarkom unterschieden werden. Die

fibroblastische Natur der Geschwulst und die Abwesenheit typischer Rhabdomyoblasten sollten nachgewiesen werden (Eyan 1974).

Ferner sollten folgende Tumoren ebenfalls zur Differentialdiagnose stehen:

Beim embryonalen Rhabdomyosarkom:
1. Myxom
2. Retikulumzellsarkom

Beim alveolären Rhabdomyosarkom:
1. Adenocarcinom
2. Synovialsarkom
3. Lymphangiosarkom
4. Malignes amelanotisches Melanom
5. Maligne Retikuloendotheliose

Beim pleomorphen Rhabdomyosarkom:
1. Pleomorphes Liposarkom

(Albores-Saavedra, et al 1963)

8.0 Therapie: Allgemein

Die therapeutischen Maßnahmen zur Bekämpfung von Muskeltumoren, ganz speziell des Rhabomyosarkoms, haben sich, gemäß der Tumorbekämpfung allgemein, im Laufe der Jahre Schritt für Schritt entwickelt.

Frühere Therapiemaßnahmen:
Da das Rhabdomyosarkom hochmaligne ist, mit der Tendenz zu früher lokaler Rezidivierung und generalisierter Metastasierung, besteht die Veranlassung zu aggressiver Therapie. Früher glaubten die Kliniker, daß die einzige Hoffnung für diese Patienten in einer kompletten chirurgischen Exzision des Tumors bestünde, da er für radioresistent gehalten wurde und man eine mangelnde Ansprechbarkeit auf Chemotherapeutika festgestellt haben wollte. Vor Einführung einer adjuvanten Chemotherapie war die Behandlung des Rhabdomyosarkomes im Kindesalter wenig erfolgversprechend. Operationen und/oder Bestrahlungen bei Patienten mit nur teilresezierbarem Tumor oder bei schon vorhandenen Metastasen, führten in aller Regel zu fatalem Ausgang (Sutow et al 1970).

In den sechziger Jahren wurden dank neuer Therapiemaßnahmen, die selektiv aggressivere Methoden beinhalteten, revolutionäre Erfolge erzielt. Diese Entwicklungsschritte und die Ergebnisse, die mit der heutigen Therapie erzielt werden können, sollen hier beschrieben werden. Quergestreifte Muskeltumoren wurden erstmals von Weber 1854 beschrieben. Die meisten dieser Tumoren wurden lediglich chirurgisch behandelt. 1950 jedoch wurde durch Stobbe und Dargeon von

Rhabdomyosarkomen berichtet, die eine relative Radiosensibilität erwiesen. 1952 veröffentlichte Pack einen Bericht über Rhabdomyosarkome der Extremitäten, die anhand von chirurgischer Exzision und Strahlentherapie ohne Amputation geheilt wurden. D'Angio, Farber und Maddock entdeckten 1959 als erste den günstigen synergistischen Effekt von Aktinomycin D und Strahlentherapie und wandten diese Erfahrung klinisch bei Neuroblastomen, Nephroblastomen und Rhabdomyosarkomen an. 1961 waren Pinkel und Pickren der Meinung, daß ein kombiniertes Programm von Operation, Radiatio und Chemotherapie bei der Behandlung des Rhabdomyosarkomes eingesetzt werden sollte. Im selben Jahr gelang es Goodwin (1961) einen Jungen mit einem Rhabdomyosarkom der Prostata durch Operation, Chemotherapie und Bestrahlung erfolgreich zu behandeln.

1965 wurden periodische Chemotherapiezyklen den operativen und radiologischen Maßnahmen hinzugefügt. Es wurde offensichtlich, daß die Überlebensrate bei Patienten, die mit diesem Protokoll behandelt wurden, weit besser lag als bei Operationen und Bestrahlung. Entscheidend für diesen Fortschritt war das Ausbleiben von Metastasen, die früher in den meisten Fällen den Tod verursachten. Autoren wie Sutow, Jaffe, Ghavimi, u.a. haben diese multidisziplinäre Therapie als die beste Behandlung bei Kindern mit Rhabdomyosarkom propagiert und ausgearbeitet (s. Chemotherapie). Bei alleiniger chirurgischer Exzision oder lediglich bei Strahlenbehandlung, wurden immerhin Überlebensraten von 9 - 35% erzielt (Eiland 1965, Grosfeld et al 1969, Horn und Enterline 1958, Mahour et al 1967 , McNeer et al 1968 und Soule et al 1968).

Bei einer Serie von 108 Kindern mit Rhabdomyosarkomen, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center zwischen 1960 - 1970 chirurgisch und/oder strahlentherapeutisch behandelt wurden, konnten 28% überleben (3 Jahre). Dagegen entwickelten sich bei der Verwendung einzelner cytotoxischer Medikamente in 83% der Fälle regionale und/oder weit entfernte Metastasen. Ein multimodales Therapieprotokoll wurde erstmals von Pinkel und Pickren 1961 mit dem Ziel diskutiert, eine verbesserte Tumorregression zu erzielen, Metastasen zu vermeiden und die Länge und Qualität des Überlebens zu begünstigen (Fernandez et al 1975, Ghavimi et al 1975, Jaffe et al 1973). Dies brachte den entscheidenden Durchbruch. So wurden 29 Patienten zwischen 1970 und 1974 mit einem multidisziplinären Therapieprotokoll bestehend aus Operation, Radiatio und Chemotherapie behandelt, von denen 81% überlebten (Ghavimi et al 1975).

Bei der Behandlung seiner 13 Patienten mit Rhabdomyosarkom, hat Nelson 1968 bei Anwendung alleiniger Radiotherapie und der Kombination von Radiatio, Chirurgie und Chemotherapie gezeigt, daß das Rhabdomyosarkom mittelmäßig radiosensitiv ist. Bei chirurgischer Exzision, hohen Dosen an Bestrahlungen oder beidem, kann häufig der Tumor lokal unter Kontrolle gebracht werden. Jedoch eine Heilung kann nur dann erzielt werden, wenn naheliegende oder entfernte Metastasen, die bei sehr vielen Patienten zu erwarten sind, eliminiert werden. Dies kann durch den frühzeitigen Einsatz einer Polychemotherapie erreicht werden. Die deutlich besseren Ergebnisse, die

mit adjuvanter Chemotherapie und Radiatio erzielt wurden, haben die Frage aufgeworfen, ob radikale Operationen, oder das Ziel der kompletten Entfernung des Tumors, überhaupt noch notwendig sind (Kilmann et al 1973, Sutow et al 1974, Wilbur et al 1971). Als effektiver erscheint eine weniger radikale Operation als Primärtherapie, welche gefolgt wird von Radiatio und Chemotherapie (Johnson 1975, Clatworthy 1973, Rivard et al 1973, Mackenzie et al 1971).

Tabelle Nr. 3
Behandlungsergebnisse bei Einsatz von Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie

Gruppe I : Patientenkollektiv 1969 (Grosfeld et al 1969)
Gruppe II: Patientenkollektiv 1972 (Grosfeld et al 1972)

Therapie	Anzahl der Patienten		Anzahl der Überlebenden	
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
keine Therapie	1		0	
O alleine	5	1	2	1
C alleine	1		0	
O + R	2	1	0	0
O + C	1	2	0	0
O + C + R (1 Dosis)		4		0
O + C + R (wiederholte Zyclen)	32	5	12	5
TOTAL	42	13	14	6

Diese Zahlen zeigen, daß bei Patienten die mit Operation, Chemotherapie und Radiatio behandelt wurden die höchsten Überlebensraten zu finden sind. Die höhere Überlebenszahl bei Patienten der Gruppe II ist auf eine bessere Entwicklung und Koordination der einzelnen Behandlungsdisziplinen zurückzuführen.

O = Operation
C = Chemotherapie
R = Radiatio

Tabelle Nr. 4
Behandlungsergebnisse bei Einsatz von Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie (Sutow et al 1970):

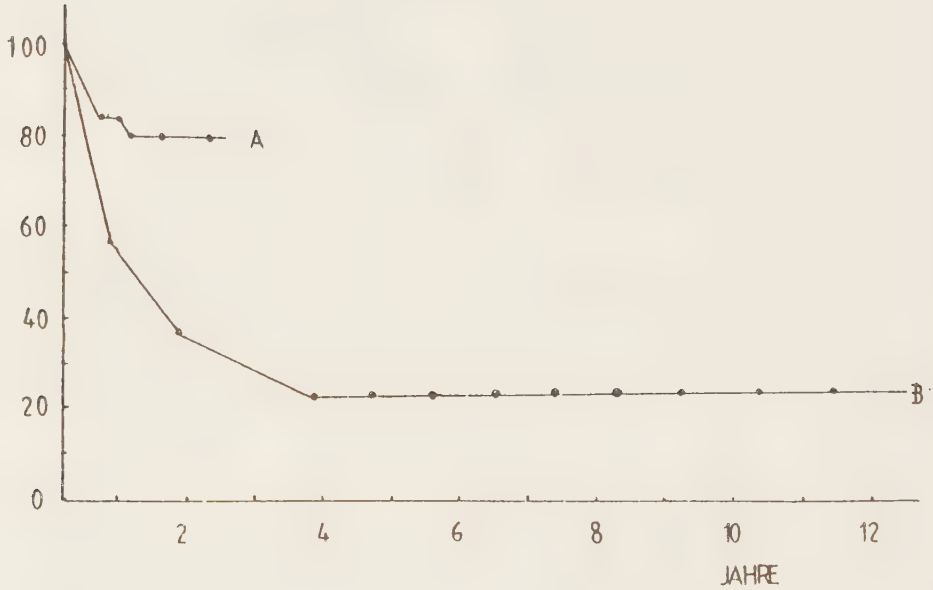
Therapie	Anzahl d. Patienten	Ø	Überlebende (%) 1J	2J	3J	5J	(%)
O + R	23	56,0	86	76	64	50	
O + C	30	55,1	86	71	63	49	
O + R + C	29	65,7	85	73	64	53	
O allein	7	148	86	71	71	71	
Keine O	11	13,6	66	26	13	13	
TOTAL	54	53,3	82	63	56	48	

O = Operation
R = Radiatio
C = Chemotherapie

Ø in Monate

Auch hier zeigen Behandlungen bei Patienten die mit Operation, Chemotherapie und Radiatio gute Ergebnisse und hohe 5-Jahres-Überlebensraten werden deutlich.

Bild Nr. 1
Überlebensrate von 29 Patienten die multidisziplinär (T_2-Protokoll) zwischen 1970 und 1974 behandelt wurden, im Vergleich zu 108 Patienten, die nicht multidisziplinär behandelt wurden (1960 - 1970).



Ghavimi et al 1973

A: 29 Patienten (1970-1974)
B: 108 Patienten (1960-1970)

Hier wird die verbesserte Überlebensrate, die aufgrund der multidisziplinären Therapie erzielt wurde im Bild verdeutlicht. Ungefähr 80% der multidisziplinär behandelten Patienten konnten 2 bis 3 Jahre und mehr ohne Krankheitszeichen überleben, wobei schon nach 2 Jahren der nicht multidisziplinär behandelten Patienten über die Hälfte verstorben waren und nach 4 Jahren kaum mehr ein Drittel dieses Patientenkollektives am Leben war.

8.1 Heutige Therapiemaßnahmen

Die moderne, multimodale Therapie strebt die Erhaltung des Lebens und die Erhaltung einer möglichst ungestörten Funktion der betroffenden Region an. Hierfür können den verschiedenen Therapieschritten besondere Aufgaben zugeordnet werden :

1. Die chirurgische Entfernung des Tumors ohne verstümmelnde Maßnahmen beinhaltet , daß auf eine onkologische Radikalität verzichtet wird.

2. Mit Hilfe der Strahlentherapie sollen lokale Tumornester, oder aus anatomischen Gründen nicht entfernbare Tumorreste zerstört werden.

3. Durch adjuvante Chemotherapie sollen Metastasen eliminiert werden, die sich schon zu einem großen Prozentsatz gebildet haben.

Bei unresezierbaren Tumoren führt eine präoperative Polychemotherapie mit lokaler Bestrahlung bis in zu 75% der Fälle zu einer Verkleinerung des Tumorvolumens in dem Masse, daß aus einem unresezierbaren Tumor ein resezierbarer geworden ist.

Die Kombination von abgeschwächten, also nicht verstümmelnden chirurgischen Behandlungsmethoden, mit Radiatio unterhalb der radikalen Dosis und adjuvanter Chemotherapie, verdienen große Aufmerksamkeit.

Der Chirurg nimmt hierbei eine weite lokale Excision und eine Entfernung des groben Tumorumfanges vor, und entfernt somit das meiste hypoxische Gewebe, nämlich die radioresistente Zellkomponente. Dies erlaubt eine mildere Radiotherapie. Verstümmelnde Operationen verbunden mit Morbidität und herabgesetzter Lebensqualität scheinen nicht länger notwendig zu sein, um eine Heilung des Rhabdomyosarkoms zu erreichen.

Die Chemotherapie wird dadurch wirksam, daß sie mikroskopischkleine Tumorherde eliminiert. Sind Metastasen jedoch schon auf dem Röntgenbild nachweisbar oder gar palpabel, so ist eine Eliminierung auf diesem Wege nicht mehr möglich. Die Beurteilung der prophylaktischen, auch mikroablativ genannten Chemotherapie ist unterschiedlich. Da aber zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den meisten Patienten okkulte Metastasen vorhanden sind, ist es beinahe zwingend allen Patienten routinemäßig eine solche mikroablative Chemotherapie zukommen zu lassen. Viele Untersuchungen, bei denen nach initialem chirurgischem Eingriff und Bestrahlungen routinemäßige Chemotherapie eingesetzt wurde, konnte augenscheinlichen Erfolg bei der Bekämpfung okkulter Foki beweisen und die Überlebensrate drastisch erhöhen. Die am häufigsten verwendeten Agentien sind:

- Actinomycin D
- Vincristin
- Cyclophosphamid
- Adriamycin

Früher wurden sie einzeln zur Therapie verwandt, heute bevorzugt man Kombinationsprotokolle, mit dem Ziel eine Ergänzung der Wirkung zu erreichen. Unterschiedliche Dosierungen der Medikamente und Erfolge sind in den verschiedenen Therapieprotokollen vorzufinden (s. Chemotherapie).

Das interdisziplinäre Vorgehen hat zu großartigen Verbesserungen der Überlebenschancen bei Kindern, die an Rhabdomyosarkomen erkrankt sind, geführt.

8.2 Vergleich der Ergebnisse von früheren Therapiemaßnahmen und der multidisziplinären Therapie

Sowohl radikale Exzisionen als auch hohe Dosen an Bestrahlungen konnten selten eine durchschnittliche Überlebensrate erzielen, die über 25% lag. Durch das Hinzufügen von intensiver Chemotherapie, kletterte die Überlebensrate auf 60 bis 80% (Ghavimi 1975, Perloff und Holland 1977). Clatworthy und Mitarb. bewies den Erfolg der multidisziplinären Behandlung anhand des Anstiegs der Überlebensrate von 14% auf 70%. Zu den überzeugendsten Daten zählen die von Heyn und Mitarbeitern 1974, welche die Ergebnisse in einer prospektiven, randomisierten, klinischen Arbeit beschrieben. Nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors wurde eine Chemotherapie mit Aktinomycin D und Vincristin begonnen und durch Radiatio unterstützt. Ein Teil der Patienten erhielt jedoch keine Chemotherapie; 47% davon konnten nach der Behandlung als tumorfrei betrachtet werden. Von den Patienten die chemotherapeutisch behandelt wurden, blieben jedoch 82% tumorfrei, was die Effektivität der Chemotherapie deutlich macht. Bei denjenigen Patienten, die anhand der chirurgischen Behandlung makroskopisch tumorfrei waren und mit adjuvanter Kombinationschemotherapie und Bestrahlungen therapiert wurden, konnte eine Zweijahresüberlebensrate von tatsächlich 85,7% errechnet werden. Von 1974 bis 1978 wurden 21 Kinder mit Rhabdomyosarkom nach einem kombinierten interdisziplinären Protokoll behandelt (Havers, Schmitt und Stollmann 1979). Alle Kinder erhielten eine Polychemotherapie (Actinomycin D, Vincristin, Cyclophosphamid und Adriamycin).

Strahlentherapie und/oder Operation wurden entsprechend der Ausdehnung und Lokalisation des Tumors eingesetzt. Die 2-Jahresüberlebensrate aller Patienten betrug 86 $\pm$ 9%, die tumorfreie Überlebensrate 66% - 89%.

1974 berichtete die Childrens Cancer Study Group, daß 86% ihrer Patienten 2 Jahre nach Therapiebeginn tumorfrei waren, nachdem sie chirurgisch und mit kombinierter Chemotherapie behandelt wurden.

1965 wurde am Columbus Children's Hospital aufgrund der schlechten Erfolge bei der Behandlung des Rhabdomyosarkomes ein neues Protokoll ausgearbeitet. (58% der Patienten - nach altem Schema verstarben während des ersten Jahres, und 14% konnten 5 Jahre überleben.) Das neue Programm bestand in: 1. Kompletter Entfernung des Tumors, 2. Bestrahlung der Primärlokalisationen und der bekannten Metastasen, mit einer das Alter des Patienten berücksichtigenden Dosis, 3. Prophylaktischer Chemotherapie mit Actinomycin D und Vincristin, angewandt in periodischen Cyclen.

Die konservativen chirurgischen Maßnahmen (reasonable surgery) erzielten genauso exzellente Ergebnisse und verhinderten Verstümmelungen. Eine Überlebensrate bis zu 81 % wurde erreicht.

Da am Columbus Children Hospital von 1948 bis 1972 Kinder mit Rhabdomyosarkomen behandelt wurden, ist ein Vergleich der Therapieerfolge zwischen früher (nicht multidisziplinär, vorwiegend auf radikale Chirurgie beruhend) und heute (Kombinationsprotokolle, Multidisziplinäre Programme) angestellt worden.

Tabelle Nr. 5
Überlebensraten abhängig vom Krankheitsstadium und Zelltyp
(Columbus Children Hospital) Kilman et al 1973

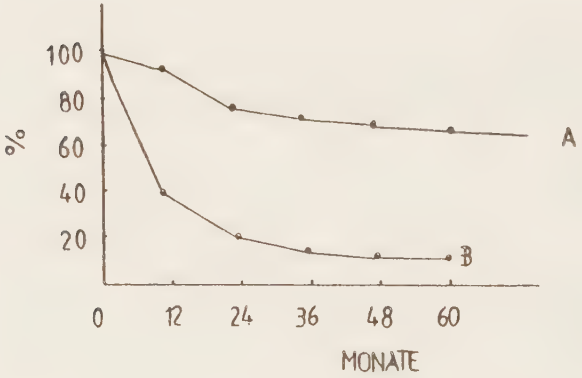
	Vor 1967		Nach 1967	
	Anzahl	Überlebende	Anzahl	Überlebende
Stadium I	13	30%	23	86%
Stadium II	9	0%	12	58%
Stadium III	7	0%	3	0%
Alveol.	5	60%	5	60%
Embryon.	14	0%	24	75%
Pleomorph.	10	10%	9	66%

Tabelle Nr. 6
Überlebensraten abhängig von den chirurgischen Maßnahmen
(Columbus Children Hospital) Kilman et al 1973

	vor 1967		nach 1967	
	Anzahl	Überlebende	Anzahl	Überlebende
Nur Biopsie	10	0%	9	33%
Inkomplette Exzision	6	0%	7	86%
Komplette Exzision	2	100%	15	80%
Radikale Exzision	11	18%	7	86%
Wiederholte lok. Exzision	11	9%	3	100%
Metastat. Resektion	3	33%	3	33%

Bild-Nr. 2
Rhabdomyosarkom im Kindesalter

Überlebenstabelle



Kilman et al 1973

A: seit 1967
B: bis 1967

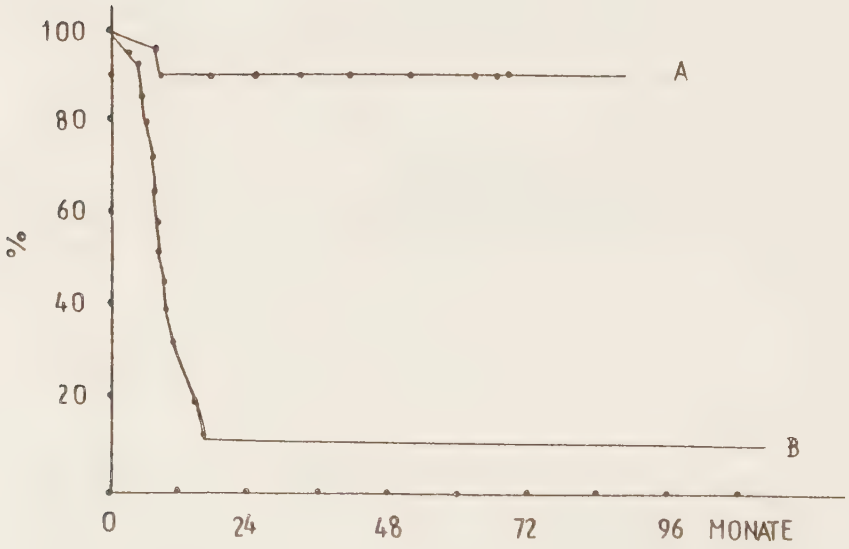
Die Überlebenskurve für diese Serien ist hier dargestellt. Die obere Kurve repräsentiert die Gruppe von Patienten, welche durch konservative Operation (nicht radikal), Radiatio und prophylaktischer, zyklischer Chemotherapie behandelt worden sind.

Am M. D. Anderson Hospital wurden 113 Kinder mit Rhabdomyosarkom zwischen 1950 und 1970 behandelt. In den sechziger Jahren wurde die koordinierte Therapie eingeführt und die Ergebnisse bekannt gegeben. Die Therapie bestand je nach Lokalisation und Ausbreitung des Tumors in einer chirurgischen Entfernung, Strahlentherapie und intensiver Polychemotherapie.(VAC Schema: Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid) Eine Überlebenstabelle wurde erstellt, welche der von Kilman und Mitarb. 1973 entspricht. Die Abhängigkeit der Rezidivierung des Tumors von den therapeutischen Maßnahmen, hier bezüglich multidisziplinärer oder nicht multidisziplinärer Therapie, soll hier dargestellt werden.

Eine 68%-ige 3-Jahres-Überlebensrate und eine in 89% der Fälle erzielte lokale Kontrolle konnte anhand dieser Behandlungsmethode registriert werden.

Bild Nr. 3
Rhabdomyosarkom im Kindesalter

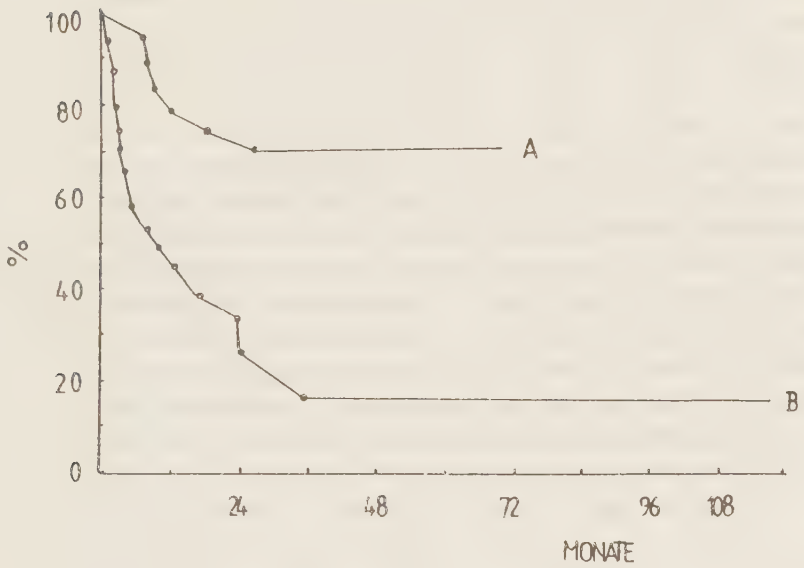
Rezidivierungs-Zeit-Verteilung bei Rhabdomyosarkomen
im Hals- und Nackenbereich
Fälle von 1950 bis 1970



Nach Fernandez et al 1975

A: Multidisziplinäre Therapie: 76% (13/17)
B: Nicht multidisziplinäre Therapie: 11% (2/19)

Bild Nr. 4
Vergleich der Überlebenskurve von Patienten welche mit einer multidisziplinären Therapie behandelt wurden gegen über solchen die nicht multidisziplinär behandelt wurden.



Fernandez et al 1975

A: multidisziplinäre Therapie
B: nicht multidisziplinäre Therapie

	Total	Kein Therapieerfolg
B	17	14
A	19	6

Der Anstieg der Überlebensrate der Kinder mit Rhabdomyosarkom bei intensiver, multidisziplinärer Behandlung, ist inzwischen von vielen anderen Zentren mehrfach dokumentiert worden. (Donaldson und Mitarb. 1973, Ghavimi und Mitarb. 1975, Holton und Mitarb. 1973, Jaffe und Mitarb. 1973, Maurer und Mitarb. 1977, Pratt und Mitarb. 1972, Raney und Mitarb. 1978, Rivard und Mitarb. 1975 und Tefft und Mitarb. 1977)

Über die Hälfte dieser Kinder können mit diesen Behandlungsmethoden geheilt werden. Besonders wichtig für den Erfolg einer kombinierten Therapie zur Bekämpfung des Rhabdomyosarkomes im Kindesalter, ist die sinnvolle zeitliche Koordination des einzelnen Therapieverfahrens. Trotzdem die Behandlungsprotokolle genauestens festgelegt sind, muß für jeden Patienten ein individueller Therapieplan erstellt werden, in dem die Folge des Therapieverfahrens nach Lokalisation und Ausbreitungsstadium des Tumors, dem Alter des Patienten (Radiatio) und nach den zu erwartenden Komplikationen gerichtet wird.

8.3 Wertigkeit der einzelnen Disziplinen im Rahmen der multidisziplinären Therapie

8.3.1 Chemotherapie

Der Fortschritt chirurgisch adjuvanter Chemotherapie wurde im Tierexperiment und am Menschen bei neoplastischen Krankheiten bewiesen. Mikrometastasen werden ausgelöscht und ein verlängertes tumorfreies Intervall oder gar Heilung erzielt, wo chirurgische Eingriffe und/oder Radiatio dieses Zeil nicht erreicht hätten. Weichteilgeschwülste im Kindesalter, wie Wilm's Tumor, Ewing Sarkom und Rhabdomyosarkom sind nun zu einem hohen Prozentsatz mit der Kombination von Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie heilbar (Perloff und Holland 1977). Beim osteogene Sarkom, bei dem die alleinige Amputation nur in 20% Heilung erbrachte, konnte durch zusätzliche Chemotherapie eine mehrjährige Rezidivfreiheit in 50 bis 80% aller Fälle erzielt werden. Wenn das therapeutische Ziel die Heilung ist, so ist bei der Behandlung des Rhabdomyosarkomes die Chemotherapie weitgehend wirkungslos im Falle bereits klinisch und röntgenologisch gesicherter Fernmetastasen. Es kann lediglich eine kurzfristige Remission erreicht werden. Dies gilt jedoch nicht für den Wilm's Tumor, bei dem sogar 50% der Patienten, die Fernmetastasen vorweisen, mit Hilfe von Chirurgie, Radiatio und Chemotherapie, geheilt werden können (Wolff 1975). Die Notwendigkeit einer Chemotherapie zur Heilung des Rhabdomyosarkomes und anderer Tumoren im Kindesalter

ist nach den Studien der Children's Cancer Study Group A auch bei total resezierten Tumoren umstritten (Haas und Mitarb. 1978, Perloff und Holland 1976).

Das Ziel der Chemotherapie besteht in:

1. der Zerstörung neoplastischer Zellen, die trotz Operation und Bestrahlung noch persistieren.

2. Einem systemischem Angriff auf okkulte Tumorzellen, die sich außerhalb der Primärzone befinden.

3. Einer Verhinderung metastatischer Kolonien, die sich aus zirkulierenden Tumorzellen bilden können.

Die Ansprechbarkeit des Rhabdomyosarkomes auf die zytotoxischen Substanzen ist unterschiedlich. Je schneller der Tumor wächst, und je mehr er embryonaler Art ist, desto eher antwortet er auf Zytostatika wie Vincristin, Adriamycin, Actinomycin D, Vinblastin, Daunorubicin, Mitomycin C und Methotrexat (Gottlieb et al 1972). Die heute in Kombination verwendeten Agentien sind vorwiegend:Vincristin, Actinomycin D , Cyclophosphamide und Adriamycin.

Auch hatte Gottlieb 1972 bewiesen, daß sich die Wirkung bei der Anwendung zweier Agenzien bezüglich der Ansprechbarkeit des Tumors addieren.

Wirkungsweise der beim Rhabdomyosarkom am häufigsten verwendeten Zytostatika:

Alkylierende Substanzen:
Cyclophosphamide (Cytoxan, Endoxan)
Durch Alkylierung von Basen der DNS kommt es zu fehlerhafter Ablesung der Information und durch Quervernetzung zu Chromosomenbrüchen.

Alkylierende Substanzen stören und schädigen ziemlich unspezifisch eine Vielzahl von Zellfunktionen und zwar in jedem Stadium des Generationscyclus, wenn sie ausreichend hoch dosiert sind. Zunächst wird hauptsächlich die Mitose in G_2 gehemmt, jedoch später kommt es zur Zytolyse.

Vinca Alkaloide
- Vinblastin (Velban)
- Vincristin (Oncovin)

Bei den beiden Vinca-Alkaloiden handelt es sich um Naturstoffe, die aus dem Immergrün (Vinca rosea) isoliert werden. Der Wirkungsmechanismus ist nicht genau geklärt: Da in der Gewebekultur, ähnlich wie bei Colchicin eine Blockade der Metaphase zu beobachten ist (Mitosehemmung), wird auch die biologische Wirkung der Vinca-Alkaloide damit in Zusammenhang gebracht. Der Spindelapparat wird aber nur bei niedrigen Konzentrationen beeinträchtigt, bei höheren Konzentrationen werden die Chromosomen direkt geschädigt.

Die Reaktion mit mikrotubulären Proteinen ist vermutlich auch für die Neurotoxität und die neuromuskulären Erscheinungen dieser Alkaloide verantwortlich. Erste Anzeichen sind dafür Reflexabschwächung und Schwächung der Larynx- und Augenmuskeln.

Antibiotika
Daunomycin (Rubidomycin)
Daunorubicin (Daunoblastin)
Actinomycin D (Cosmegen)
(Dactinomycin)
Adriamycin (Adriblastin)

Einige Antibiotika haben neben ihrer inhibitorischen Wirkung auf das Wachstum von Mikroorganismen auch einen zytotoxischen Effekt auf andere Zellen. Sie werden an Polynukleotide gebunden und verhindern so die Replikation. Teilweise blockieren sie die Transskiption neuer DNA und RNA. So hemmt Actinomycin D die DNA - abhängige RNA - Synthese, hauptsächlich die Synthese ribosomaler RNA in den Krebszellnucleoli. Das Antibiotikum wird an Bindungsstellen von Peptiden gebunden, die für Nukleinbasen gedacht sind, ist aber ansonsten pharmakologisch inaktiv.

Nach i.v.-Gabe werden ca. 50% von Actinomycin D unverändert über die Galle und ca. 10% im Urin ausgeschieden. Bei oraler Gabe ist die Wirkung erheblich schwächer.

(Ehrhart 1974, Rietbrock 1977, Herzig 1977, Neumann 1977)

Die Wirksamkeit einzelner Zytostatika auf das Rhabdomyosarkom im Kindesalter:

Die Ansprechbarkeit des Rhabdomyosarkomes auf verschiedene Agentien wird hier aufgeführt (Sutow 1965). Die Zytostatika wurden hierbei als initiale und alleinige Therapie eingesetzt, so daß die Wirkung der Substanzen unverfälscht betrachtet werden kann.

Tabelle Nr. 7
Vergleich der Cytostatika

Substanz	Anzahl der Patienten	Keine Remission	Leichte Remission	Deutliche Remission
Alkylierende Substanzen (ausgenommen Cyclophosphamid)	25	22	3	
Cyclophosphamid (Cytoxan)	14	7	5	2
Vincristin	11	4	3	4
Dactinomycin	11	10	1	
Andere Substanzen	21	19	2	
Total	82	62	14	6

Bei Patienten mit Rhabdomyosarkom können Vincristin und Cyclophosphamid als die effektivsten Substanzen angesehen werden. Beide Agentien entwickeln bei der Hälfte der Patienten zumindest palliativen Effekt. Eine deutliche palliative Wirkung wird bei 25% der Kranken erreicht.

Objektive Tumorregression wird nach Livingstone und Carter 1970 bei Patienten mit manifesten Metastasen bei den folgenen Zytostatika verschieden stark erreicht:

Dactinomycin	29%
Vincristin	50%
Cyclophosphamid	83%

Es wurde festgestellt, daß eine Verstärkung der Effektivität bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapie und Radiatio, ganz besonders unter Gaben von Aktinomycin D zu beobachten ist (Havers und Mitarb. 1979, Fernandez und Mitarb. 1975, Jereb und Mitarb. 1976). Man kann mit einer Wirkungssteigerung von 20% (Wara 1973) bis 40% (Tefft 1976) rechnen, so daß heute eine Reduzierung der Strahlendosis zur Diskussion steht (Haas 1978), um die starken Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen zu verringern.

So sind Jones und Campbell der Auffassung, daß intensive Chemotherapie und Radiatio nicht gleichzeitig angewandt werden sollten. Bei erhöhtem Disseminierungsrisiko sollte demnach die Chemotherapie an erste Stelle treten, bei lokaler Rezidivierung dagegen die Bestrahlung.

Aufgrund der schweren Komplikationen der multidisziplinären Therapie wird versucht, die Strahlendosis zu reduzieren. Ob sich die Prognose verschlechtern wird, werden die Ergebnisse zeigen, die abzuwarten sind (Haas und Mitarb. 1978).

Aus Mitteilungen der Literatur läßt sich schlußfolgern:

1. Rhabdomyosarkome sind mittelmäßig chemosensibel.

2. Eingleisiger prä-, intra- und/oder postoperativer Einsatz von Chemotherapeutika (Monotherapie) ist ohne sicheren Einfluß auf den Krankheitsverlauf, Eine objektive Tumorregression bleibt zeitlich begrenzt.

3. Kombinierte Anwendung von Vincristin, Aktinomycin D und Cyclophosphamid (V.A.C.-Kombination) und Adriamycin führt zu deutlicher Effektivitätssteigerung der Behandlung.

4. Polychemotherapie ist das Mittel der Wahl bei generalisierten Rhabdomyosarkomen, sie verlängert die Überlebenszeit.

5. Die kombinierte Chemotherapie bewirkt eine deutliche Senkung der Rezidivhäufigkeit und Metastasierung nach operativer Entfernung der Primärgeschwulst.
   Die Effektivität der Polychemotherapie ist im Zusammenhang mit chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen zu sehen (multidisziplinärer Therapiebeginn). Insbesondere scheint ein positiver Synergismus zwischen Chemotherapie und Strahlentherapie vorzuliegen.

Die Polychemotherapie stellt eine aggressive, den Patienten unter Umständen mit Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigende Behandlungsform dar, deren Grenzen durch individuelle Toleranz gegeben sind. Die gewählten zeitlichen Applikationsmodi sind in den einzelnen Tumorzentren unterschiedlich und basieren z.T. auf erheblich verschiedenen Stadieneinteilungen. Trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit der Resultate, ist die hohe Effektivität der multidisziplinären Behandlungsform erwiesen (Ratzmann 1978).

Häufig angewandte Chemotherapieregime bei der Behandlung des Rhabdomyosarkoms im Kindesalter und deren Resultate werden hier nun aufgeführt.

Protokoll der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study:

Die Patienten wurden nach Gruppen (Stadien) eingeteilt, unter Berücksichtigung der Ausdehnung des Tumors, Operabilität und Behandlungsart.

Gruppe I : Tumor lokalisiert, komplett resziert,
Chemotherapie: Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid
Radiatio: Ø postoperativ

Gruppe II : Mikroskopischer Residualtumor, befallenen Lymphknoten
Chemotherapie: Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid
Radiatio: + postoperativ

Gruppe III: Lokalisiertes Sarkom, nicht initial resezierbar
Chemotherapie: initiale Therapie, VAC mit oder ohne Adriamycin

Gruppe IV : Metastasen bei Diagnosestellung: Therapie siehe Gruppe III.

Die Gruppen sind wiederum nach Behandlungsschemata unterteilt:

Gruppe I : A und B

Gruppe II : C und D

Gruppe IIIund IV: E und F

Schema A: VCR (2 mg/m² i.v./Woche x 12)
AMD (0,015 mg/kg/Tag i.v. x 5, Zyclus 4x wiederholt in 48 Wochen)
CYC (2,5 mg/kg/Tag p.o. vom 42. Tag an für 24 Monate

Schema B: VCR, AMD und CYC wie bei Schema A mit postoperativer Radiatio

Schema C: VCR (2mg/m²/Woche x 6, 6 Zyclen in 48 Wochen)
AMD (0,015 mg/kg/Tag i.v. x 5, Zyclus 5 x wiederholt in 45 Wochen

Schema D: VCR, AMD und CYC wie in Schema B der Gruppe I.

Schema E: VCR (2mg/m² i.v./Woche x 12)
AMD (0,015 mg/kg/Tag i.v. x 5, Zyclus 4 x wiederholt in 54 Wochen).
CYC (10 mg/kg/Tag i.v. Tag 1 - 7 und Tag 84 - 90, dann 2,5 mg/kg p.o. vom 140. Tag für 24 Monate.

Schema F: Wie Schema E und Adriamycin (ADR) (60 mg/m² i.v. x 5 in 51 Wochen.

Hierbei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Gruppe I : 92% von 50 Patienten sind ohne Krankheitszeichen (Ø 72 Wochen)
Gruppe II : 85% von 85 Patienten sind ohne Krankheitszeichen

Gruppe III: 81% von 111 Patienten zeigten eine deutliche Regression 79% sind am Leben (0 - 154 Wochen)
69% bleiben in ständiger Regression

Gruppe IV : 81% von 62 Patienten zeigen eine deutliche Regression
50% sind noch am Leben (0 - 127 Wochen)

Pratt 1972

Das Behandlungsprogramm enthält chirurgische Maßnahmen, Radiatio und Chemotherapie, nach folgendem Schema:

Induktionstherapie:
Vincristine 1,5 mg/m²
Actinomycin D 0,4 mg/m²
Cyclophosphamid 300,0 mg/m²
i.v. wöchentlich x 6 und Radiatio

Dauertherapie:
Vincristine und Cyclophosphamid alle 2 Wochen für 6 Monate bei lokalisiertem Tumor; für ganze 12 Monate bei metastasiertem Tumor.

Pratt behandelte 20 Kinder mit diesem Protokoll:

Anzahl der Patienten	Stadium	Remission
14	Lokalisierter Tumor	11Kinder wiesen komplette Remission vor
6	Metastasierter Tumor	4 Kinder mit zeitweiser kompletter Remission 1 Kind mit partieller Remission
TOTAL 20		

Donaldson und Mitarb. 1973:

Die Behandlung der Kinder mit Rahbdomyosarkomen der Hals- und Nackenregion bestand in lokaler Exzision oder Biopsie des Tumors, Radiatio (6000 rads verabreicht in 6 Wochen) und folgendem Chemotherapieplan:

Vincristine	2mg/m² i.v. wöchentlich x 12
Actinomycin D	0,075 mg/kg i.v. für 5 - 8 Tage
	Kursus wiederholt sich alle 3 Monate
Cyclophosphamid	2,5 mg/kg/Tag per os für 2 Jahre

Die Strahlentherapie beginnt mit der Chemotherapie

Von 19 Patienten, die mit diesem Programm behandelt wurden, wiesen 14 (74%) eine Überlebensezeit von mindestens 2 Jahren auf. Bei 17 Patienten wurde eine lokale Kontrolle erreicht (89%). Schwere Komplikationen sind bei dieser Therape beobachtet worden.

Heyn 1974

Es wurden 32 Patienten mit Rhabdomyosarkomen aller Lokalisationen behandelt. Bei 28 Patienten konnte der Tumor chirurgisch komplett entfernt werden, und Metastasen konnten nicht nachgewiesen werden. Alle Patienten erhielten postoperative Radiatio und Chemotherapeutika. Die adjuvante Chemotherapie bei den 28 Patienten, die frei von makroskopischen Tumorresten waren und Radiatio (3500 - 6000 rads) erhielten, erbrachte eine rezidivfreie 2-Jahres-Überlebenszeit in 24 Fällen (24/28 = 85,7%)

Actinomycin D	0,015 mg/kg/Tag i.v. x 5 Tage
Vincristin	0,075 mg/kg/Woche i.v. x 6 Dosen

Die Cyclen werden alle 9 Wochen für 1 Jahr wiederholt.

Malpas 1976

11 Patienten mit regionaler Tumorerkrankung wurden primär mit Radiatio, unterstützt mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. Das Bestrahlungsfeld (4000 - 6000 rads/4 - 6 Wochen) bezog auch die lymphatische Drainage des Tumors mit ein. Alle 11 Patienten zeigten komplette Remission. 3 Patienten entwickelten jedoch Rezidive und starben daran. Die anderen blieben bis zu 29 Monaten rezidivfrei und die durchschnittliche Überlebenszeit wurde noch nicht errechnet.

Folgende Chemotherapie wurde durchgeführt:

Vincristin	1,5 mg/m²
Actinomycin D	0,06 mg/m²
Cyclophosphamid	300,00 mg/m²

Als Induktionstherapie i.v. wöchtentlich x 6 mit gleichzeitiger Bestrahlung.

Als Dauertherapie dann alle drei Agentien alle 2 - 3 Wochen für 1 Jahr.

Voûte 1977

Hier wurde ein alternatives Therapieprogramm aufgestellt, welches sich durch primäre Chemotherapie auszeichnet, die von chirurgischen Eingriffen und Radiatio unterstützt wird. Der Vorteil dieser Therapie liegt darin, daß verstümmelnde Operationen eher vermieden werden können als bei primären Tumorresektion. Das Bestrahlungsfeld muß großzügig gewählt werden, damit die Tumorränder vollständig erfaßt werden. Die Verkleinerung des Tumors durch die Chemotherapie verhindert einerseits ein zu großes Bestrahlungsfeld, erlaubt andererseits eine hohe lokale Strahlendosis, so daß der notwendige chirurgische Eingriff vereinfacht wird.

Folgende Chemotherapie wurde eingesetzt:

Vincristine	2 mg/m² i.v. alle 2 Wochen
Actinomycin D	15µg/kg i.v./ 1 - 5 Tage alle 12 Wochen
Cyclophosphamid	200 mg/m² / 1 - 5 Tage alle 6 Wochen

Resultate:

Rezidivfreie Überlebenszeit nach alleiniger Chemotherapie	7 Patienten (24 - 60 Monate)
Rezidivfreie Überlebenszeit nach Chemotherapie und begrenztem chirurgischem Eingriff	5 Patienten (24 - 60 Monate)
Gestorben an lokalen Rezidiv	3 Patienten
Gestorben trotz lokaler Kontrolle an Metastasen	3 Patienten
Total	18 Patienten

Haas 1978

17 Kinder mit Rhabdomyosarkomen der Stadien I -III wurden multidisziplinär behandelt. Die Therapie bestand aus operativer Entfernung des Tumors, Nachbestrahlung mit

5000 rad Tumordosis und adjuvanter Kombinationschemotherapie

Chemotherapieplan:

Vincristin	1,5 mg/m² i.v./Woche x 6
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v./Woche x 6
Actinomycin D	0,4 mg/m² i.v./Woche x 6
	2 Wochen Pause
Vincristin	1,5 mg/m² i.v.
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v.
	2 Wochen Pause
Vincristin	1,5 mg/m² i.v.
Adriamycin	40 - 50 mg/m² i.v.
	2 Wochen Pause
Vincristin	1,5 mg/m² i.v.
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v.
	2 Wochen Pause
Vincristin	1,5 mg/m² i.v./Woche x 6
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v./Woche x 6
Actinomycin D	0,4 mg/m2 i.v./Woche x 6

Behandlungsdauer: 2 Jahre

3 Kinder, sämtlich Stadium III, verstarben an Metastasierung 9, 14 und 20 Monate nach Diagnosestellung. 13 Kinder überlebten bei einer mittleren Beobachtungszeit von 19 Monaten. 1 Kind wies Lungenmetastasen 8 Monate nach Diagnosestellung auf, die mit einer Lungenbestrahlung von 2000 rad unter Kontrolle gebracht werden konnten. Die guten Ergebnisse werden mit z.T. erheblichen Früh- und Spätschäden erkauft (bei 12 von 17 Kinder).

Bartholomew 1979

6 Patienten mit Rhabdomyosarkomen erhielten postoperativ intensive chemotherapeutische Behandlung. Eine Radiatio wurde angeschlossen, wenn makro- oder mikroskopische Tumorzellen verblieben waren.

Chemotherapieplan:

Actinomycin D	75 µg/kg auf die ersten 4 Tage verteilt
Vincristin	1,5 mg/m²/Woche x 3 (4., 5., 6. und 8. Woche)
Cyclophosphamid	150 mg/m²/Tag für 6 Wochen (Beginn ab der 2. Woche), per os
Adriamycin	60 mg/m²/24 Std. nach der Vincristingabe Nr. 4 in der 8. Woche.

Dieser Zyklus wird alle 3 Monate wiederholt.

4 der 6 Patienten blieben bis zu 27 Monaten ohne Rezidive am Leben, obwohl bei 3 Kindern der Tumor nur unvollständig reseziert worden war. 1 Kind entwickelte ein Rezidiv, das jedoch über 15 Monate keine Progression aufwies, während der andere rezidivierende Tumor rasche Progression zeigte.

Holton 1973

19 Patienten mit Rhabdomyosarkomen aller Lokalisationen wurden multidisziplinär anhand chirurgischer Eingriffe, Radiatio in der Höhe von 4000 - 6000 rad in 4 - 8 Wochen und folgendem Chemotherapieplan behandelt:

Induktionstherapie:

Vincristin	1,5 mg/m² i.v./Woche (Woche 1 - 6, 8, 10, 12)
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v./Woche (Woche 1 - 6, 8, 10, 12)
Dactinomycin	0,4 mg/m2 i.v./Woche x 6

Dauertherapie:

Vincristin	1,5 mg/m² i.v. alle 2 Wochen
Cyclophosphamid	300 mg/m² i.v. alle 2 Wochen
Dactinomycin	0,4 mg/m² i.v./Woche x 6

Bei Stadium I und II A empfielt Holton: Induktionstherapie und drei Cyclen zur Dauertherapie.
Bei Stadium II B und III A und B: Induktionstherapie und 7 Cyclen zur Dauertherapie.

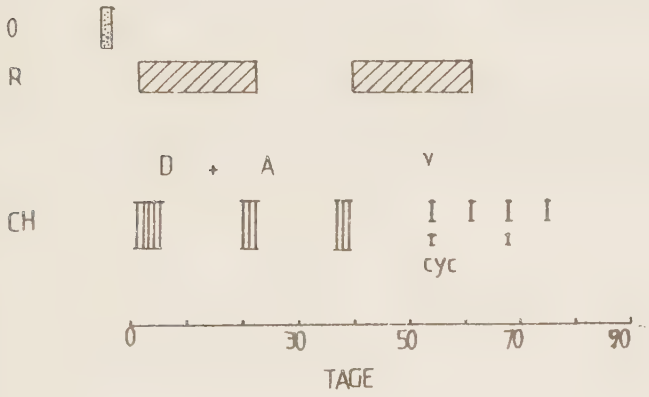
12 der 19 Patienten überlebten bei einer Beobachtungszeit von 49 Monaten ohne Krankheitsanzeichen. 2 Patienten lebten mit Metastasen (11 und 47 Monate) und bei weiteren 4 bestand Verdacht auf Metastasen. 1 Patient verweigerte die Therapie.

Ghavimi und Mitarb. 1975

1970 wurde am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ein multidisziplinäres Behandlungsprotokoll für Kinder mit embryonalen Rhabdomyosarkomen entwickelt, das sogenannte T_2-Protokoll (Bild Nr. 5). Die gute Wirkung von Adriamycin bei der Behandlung des embryonalen Rhabdomyosarkoms wurde am MSKCC und auch an anderen Centren demonstriert (O'Bryan 1973, Tan 1973) und deshalb in das Protokoll aufgenommen. Auf den initialen chirurgischen Eingriff folgt Radiatio und Kombinationschemotherapie. Zur lokalen Tumorkontrolle werden Dosen von 4500 - 7000 rad verwendet, und zu palliativen Zwecken 2000 - 4000 rad, in jeweils 4,5 - 7 Wochen bzw. 2 - 4 Wochen.

Bild Nr. 5

T_2-Chemotherapieprotokoll zur Behandlung von Rundzellsarkomen:



O : Operation
R : Radiatio
CH : Chemotherapie
D : Dactrinomycin 450 gamma/m² x 5
A : Adriamycin 20 mg/m² x 6
V : Vincristin 1,5 - 2,0 mg/m² x 4
CYC: Cyclophosphamid 1200 mg/m² x 2

Modifikation der chemotherapeutischen Dosen:
Infolge starker hämatologischer Depression wurden die Dosen von Dactinomycin, Adriamycin und Cyclophosphamid bei einem Drittel der Patienten reduziert. Die Vincristindosis wurde ebenfalls bei einem Drittel der Patienten wegen gastroin-

intestinaler und neurologischer Toxitzität reduziert. Die Schlußperiode kann verlängert werden um eine Unterbrechung der Radiotharapie und intolerable hämatologische Depressionen zu vermeiden. Bei dieser Verlängerung können sich Hautschäden, Schleimhautdefekte verbessern und das Blutbild wieder normalisieren.

Von 29 mit diesem Protokoll behandelten Patienten sind 24 frei von Kreiheitsanzeichen bei einer Beobachtungsdauer von 4 - 42 Monaten (82%). Die lokale Tumorkontrolle ist bei 5 Patienten nicht erreicht worden (17%).

Die tumorfreie Überlebensrate lag bei diesen Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkom im Stadium I A (10/10), I B (5/5) und II (5/5) bei 100%, im Stadium III jedoch bei 67% (4/6) und im Stadium IV konnte kein Überlebender registriert werden.

Havers und Mitarb. 1979 konnte mit dem T_2-Protokoll folgende Erfolge vorweisen: Von 21 Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkom leben 15 tumorfrei. Die nach der Life-Table-Methode erreichnete rezidiv- und metastasenfreie Überlebensrate (2 Jahre) beträgt in dieser Serie 78 $\pm$ 11%.

Sowohl Rivard 1975 als auch Belman 1976 betonen die Wirkung der Chemotherapie auf Residualtumoren und vertreten die Meinung, daß extensive chirurgische Exzisionen nicht mehr zur initialen Therapie des Rhabdomyosarkomes gehören. Präoperative Chemotherapie reduziert die Tumorgröße und verkleinert so den Eingriff und erleichtert die komplette Entfernung.

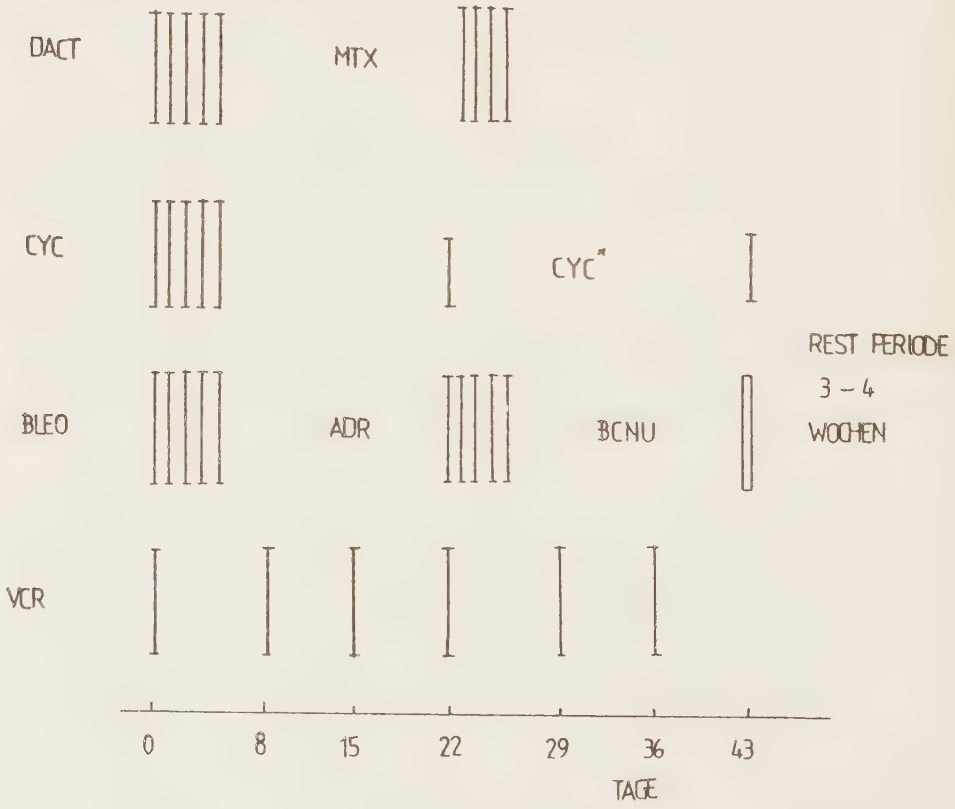
Ferner ist zu bemerken, daß aggressivere Therapieformen eine eindeutig bessere Überlebenszeit aufweisen. Diese Therapien sind verbunden mit beträchtlicher Toxozität und werden am Besten unter der Überwachung erfahrener Onkologen durchgeführt.

Guten Erfolg bei der Behandlung des embryonalen Rhabdomyosarkoms haben auch die Chemotherapieprotokolle für Ewing Sarkome gebracht. Es sollen hier das T_6-Protokoll und das T_9-Protokoll (Rosen et al 1974, Rosen et al 1978) vorgestellt werden.

T_6-Protokoll (nach Rosen MSKCC New York)

Das Protokoll schreibt ein Induktionsschema und ein Erhaltungsschema vor. Das Induktionsschema wird 2 x innerhalb von 3 - 4 Monaten durchgeführt. Der 2 Monate dauernde Erhaltungszyclus soll 4 x wiederholt werden.

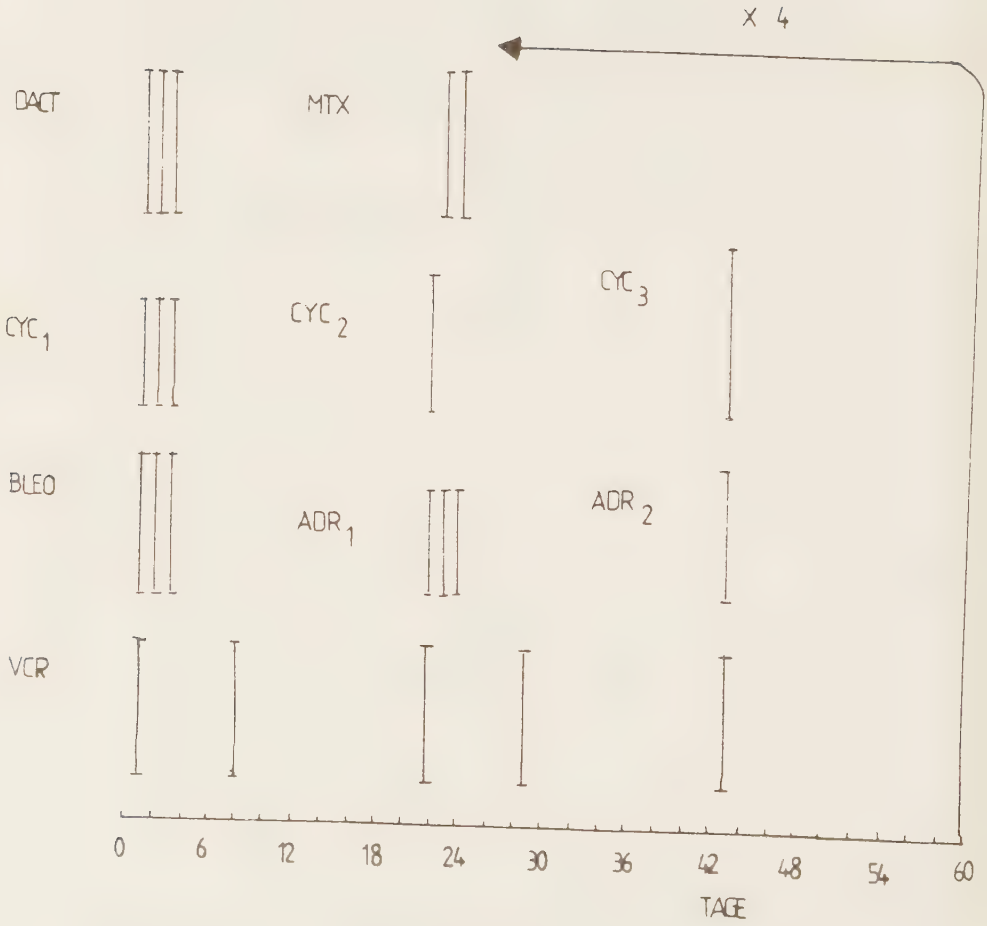
Bild Nr. 6
Induktionstherapie (T_6)



Der Zyklus soll 1x wiederholt werden.

DACT: Dactinomycin 300 mcg/m² oder 10 mcg/kg i.v.
MTX : Mehtotrexat 10 mg/m² oder 0,33 mg/kg i.v.
CYC : Cyclophosphamid 300 mcg/m² oder 10 mg/kg i.v.
CYC : Cyclophosphamid^{x} 1200 mg/m² oder 40 mg/kg i.v.
Bleo: Bleomycin 6 mg/m² oder 0,2 mg/kg i.v.
ADR : Adriamycin 12 mg/m² oder 0,4 mg/kg i.v.
BCNN: 90 mg/m² oder 3 mg/kg i.v.
VCR : Vincristin 1,5 mg/m² oder 0,05 mg/kg i.v.

Bild Nr. 7
Erhaltungstherapie (T_6)



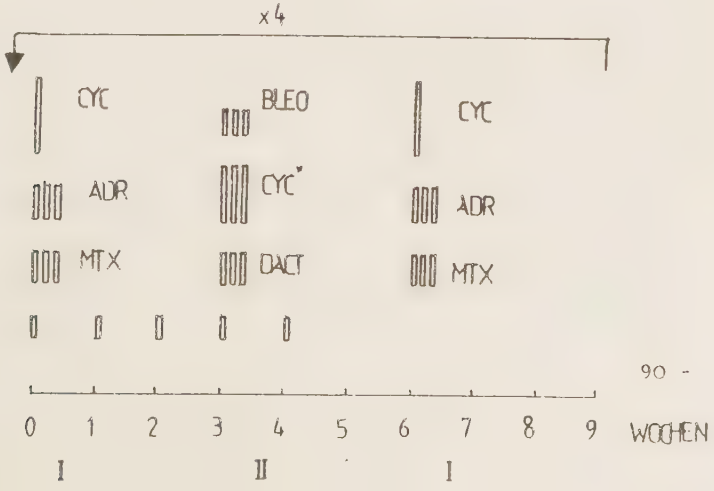
Der Zyklus wird 4-mal wiederholt.

DACT: Dactinomycin 300 g/m² oder 10 /kg i.v.
MTX : Methotrexat 10 mg/m² oder 0,33 mg/kg i.v.
CYC_1: Cyclophosphamid 300 mg/m² oder 10 mg/kg i.v.
CYC_2: Cyclophosphamid 900 g/m² oder 30 mg/kg i.v.
CYC_3: Cyclophosphamid 1200 mg/m² oder 40 mg/kg i.v.
BLEO: Bleomycin 6 mg/m² oder 0,2 mg/kg i.v.
ADR_1: Adriamycin 15 mg/m² oder 0,5 mg/kg i.v.
ADR_2: Adriamycin 30 mg/m² oder 1 mg/kg i.v.
VRC : Vincristin 1 mg/m² i.v.

T_9-Protokoll:

Das T_9-Protokoll (nach Rosen, Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York) besteht aus Zyklen, welche in 3 Phasen unterteilt sind im Abstand von 3 Wochen. In der Phase 1 werden die Medikamente Cyclophosphamid, Adriamycin, Mehtotrexat und Vincristin kombiniert, in der Phase 2 Bleomycin, Cyclophosphamid und Dactinomycin, Die Phase 3 entspricht wiederum der Phase 1.

Bild Nr. 8



CYC : Cyclophosphamid 1200 mg/m²
CYC^{x}: Cyclophosphamid 500 mg/m²
ADR : Adriamycin: 20 mg/m²
MTX : Methotrexat 12 mg/m²
DACT: Dactinomycin 500 mcg/m²

8.3.2 Chirurgie

Da vor der Einführung der multimodalen Therapie die chirurgische Exstirpation den Hauptteil der Therapie ausmachte, mußte sie radikal sein. Weite "en bloc" Resektionen, Exenterationen, Amputationen und Lymphknotendissektionen wurden durchgeführt um den Tumor mit seinen lokalen Extensionen auszuräumen. Eine Überlebensrate von 10% bis 20% konnte bei alleiniger Operation erreicht werden (Clatworthy 1973, Jenkin 1972, Sutow 1969, Ghavimi 1975).

Aufgrund der Kombinationstherapie ist es möglich auf solche radikalen, chirurgischen Maßnahmen zu verzichten und dennoch weit bessere Ergebnisse zu erzielen (z.B. Ghavimi erreichte eine 83%-ige Überlebensrate bei seinen Patienten anhand des T_2- Protokolls). Die totale Exzision bleibt dennoch das Ziel der chirurgischen Behandlung bei Kindern mit embryonalem Rhabdomyosarkomen, doch effektive, adjuvante Maßnahmen, wie Radiatio und Zytostatika, erlauben bei der Mehrzahl dieser Tumoren die Preservation der Funktion in Situationen, in denen früher mehr geopfert worden wäre. Die Kontrolle von Residualtumoren in mikroskopischer Form kann durch die Chemotherapie erreicht werden. Die Koordination von Chirurgie, Chemotherapie und Radiatio hat die ultra-radikale Exstripation mit ihren verstümmelnden Folgen reduziert.

Heute neigt man dazu, chirurgisch eher konservative Maßnahmen zu ergreifen, wie z.B.:

1. Amputationen sind bei Tumoren der Extremitäten nur noch selten indiziert.

2. Primäre Radiatio bei orbitalen Rhabdomyosarkomen verhindert die Exenteration der Orbita und rettet das Auge.

3. Verstümmelnde Exzision im Hals-Nacken-Bereich können meist vermieden werden.

4. Prophylaktische regionale Lymphknotendissektionen sind nur noch selten angebracht.

5. Primärtumoren von Blase und Prostata können durch vordere und nicht durch totale Exenteration behandelt werden. (Johnson 1975)

Der invasive Charakter des Rhabdomyosarkoms und die Neigung entlang von Faszien, Lymphgefäßen und Muskelbündeln zu streuen, war Grund für ausgiebige, radikale Operationen, mit dem Ziel lokale Rezidive zu vermeiden, jedoch auf Kosten von Extremitäten und Organen, sowie deren Funktion. 1965 veröffentlichte die Childeren's Cancer Study Group A die Ergebnisse der Behandlung von 65 Patienten mit Rhabdomyosarkomen. Alle Patienten wurden operiert, wobei bei 24 eine komplette Resektion des Tumors vorgenommen worden ist, 5 davon überlebten. Keiner der Patienten erhielt außer der Operation eine zusätzliche Behandlung. Dies stellt eine 22%-ige Überlebensrate der Patienten mit komplett reseziertem Tumor dar, und eine 7,8%-ige Überlebensrate aller Patienten. Die Überlebensraten waren nicht sehr befriedigend, da die Metastasierung nicht unter Kontrolle zu bringen war.

Biopsien:

Die initiale Biopsie zur Diagnosestellung sollte eine weitreichende, lokale Exzisionsbiopsie sein, da die histologische Sicherung der Diagnose für sämtliche Therapiemaßnahmen ausschlaggebend ist.

Nadelbiopsien werden bei Tumoren des Perineums und im Gesichtsbereich entnommen (Johnson 1975).

Die prophylaktische Lymphknotenresektion wird im Rahmen der eher konservativen chirurgischen Maßnahmen sehr vorsichtig gehandhabt. Eine solche Resektion ist dann nicht nötig, wenn es sich um Primärtumoren handelt, deren Drainageweg zu sichtbaren oder palpablen Lymphknoten führt. Tiefsitzende Lymphknoten wie im Mediastinum oder Retroperitoneum sind in sofern ein anderes Problem, da Metastasen in diesem Bereich schon recht groß sein müssen, um entdeckt zu werden. In diesen Fällen ist eine prophylaktische Resektion z. T. angebracht, da das Risiko eines Befalles dieser Lymphknoten sehr hoch ist.

Da das chirurgische Vorgehen vor allem von der Lokalisation des Primärtumors abhängt, wird dieses Problem unter den jeweiligen Lokalisationen behandelt.

8.3.3 Radiatio

Das Ziel der Radiotherapie besteht in der Zerstörung von Tumorzellen an der Primärlokalisation und in den regionalen Lymphknoten.

Die Dosis wird dem Alter und der Größe des Patienten, der Primärlokalisation, dem Exzisionsumfang und der spezifischen Strahlensensibilität des Gewebes entsprechend bestimmt. Zur lokalen Strahlentherapie des teilexstirpierten Rhabdomyosarkomes werden hohe Strahlendosen von 5000 bis 6000 rad, in der Regel eine Kobalt-60-Strahlenquelle, innerhalb von 6 Wochen nötig (Perez 1973, Cassady 1968, Tefft et al 1976). Werden im Randgebiet des makroskopisch totalexstirpierten Tumors mikroskopisch Tumorzellen entdeckt, wird ebenfalls eine hohe Strahlendosis in der Größenordnung von 4000 bis 5000 rad empfohlen (Jenkin 1972).

Das embryonale Rhabdomyosarkom wurde früher als weitgehend radioresistent angesehen, da die Dosishöhen viel zu niedrig lagen und durch Bestrahlung nur sporadisch eingesetzt wurden(McNeer 1968).

Jereb bestätigt diese Dosishöhen anhand einer Serie mit 21 Patienten, die an embryonalem Rhabdomyosarkom erkrankt sind. Die multidisziplinäre Therapie bestand in chirurgischen Maßnahmen, dem T_2-Protokoll und Radiatio.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt:

Gruppe A: Großer Tumor, meist lediglich mit einer Biopsie vorbehandelt.

Gruppe B: Nach totalexstirpiertem oder teilreseziertem Tumor noch mikroskopisch Tumorzellen nachweisbar.

Tabelle Nr. 8
Radiatio bei Patienten mit Rhabdomyosarkomen

Anzahl der Patienten	Dosis (rad)	Ergebnis
Gruppe A		
7	5000	2 Patienten blieben ohne Rezidiv am Leben, 5 wiesen Rezidive auf, und gingen ad exitum.
7	5000	6 Patienten konnten ohne Rezidiv überleben
Gruppe B		
4	5000	4 Patienten ohne Rezidiv am Leben
2	5000	2 Patienten ohne Rezidiv am Leben
1	5000	Patient starb (wahrscheinlich falsche Lokalisation)

Es wird deutlich, daß eine höhere Strahlendosis (5000 rad) ein deutlich besseres Ergebnis erzielt als eine niedrigere Dosis unter 5000 rad. Dies trifft für Gruppe A und B gleichermaßen zu. In Gruppe A konnten bei hoher Dosis 6/7 Patienten und in Gruppe B 2/2 Patienten überleben ohne Rezidive zu zeigen. In Gruppe A wiesen 5/7 Patienten bei niedriger Dosis Rezidive auf und starben, in Gruppe B bei der selben Dosis jedoch keiner. Patienten der Gruppe B haben eine bessere Chance durch Radiatio geheilt zu werden.

Perry und Chu 1962 haben mit folgenden Serien gezeigt, daß das Rhabdomyosarkom auf Bestrahlung mit Remission reagiert und daß hohe Dosen bessere Ergebnisse erbringen.

Embryonales Rhabdomyosarkom

Dosis (rads)	Anzahl der Durchgänge	Keine Remission	Remission
500 - 1000	3	3	0
1001 - 1500	4	3	1
1005 - 2000	12	4	8
2001 - 2500	7	0	7
2501 - 3000	5	0	5
3001 - 3500	4	0	4
3501 - 4000	4	0	4
4001 - 4500	1	0	1
4501 - 5000	1	0	1
TOTAL	41 (100%)	10 (24,4%)	31 (75,6%)

Von den 23 Patienten, die mit 41 Bestrahlungsdurchgängen behandelt wurden, erhielten 15 davon Chemotherapeutika (Aktinomycin D, Nitrogenmustard, 6-Merkaptopurin, Amethopterin)

Bei einer Dosis die unter 1000 rad lag zeigte kein Patient mit Rhabdomyosarkom eine Tumorremission, Dosen unter 1500 rad erreichten in 25% (1/4) der Fälle eine Remission und unter 2000 rad in 66% (8/12). Wurde eine Dosis bis 2500 oder mehr eingesetzt so konnte in 100% der Fälle eine Remission erzielt werden (22/22).

Nelson 1968 behandelte 24 Patienten mit embryonalem Rhabdomyosarkomen über einen Zeitraum von 16 Jahren mit Radiatio alleine, oder kombiniert mit chirurgischem Eingriff und Chemotherapie, und kam zu dem Ergebnis, daß das Rhabdomyosarkom mäßig radiosensitiv ist und mit Radiotherapie für längere Zeit lokal unter Kontrolle gebracht werden kann. Viele Patienten, deren Primärtumor so unter Kontrolle gehalten wurde, starben an Metastasen. In Kombination mit Chirurgie und Chemotherapie ist die Effektivität der Radiatio gesteigert. Die lokale Kontrolle ist abhängig von der Dosishöhe (Nelson 1968).

Moore und Grossi 1959 beschrieb als erster die Strahlentherapie als einen wichtigen Faktor bei der Behandlung des Rhabdomyosarkomes. Ebenso betonte Masson und Soule 1965 die bedeutsame Rolle der Radiatio bei diesem Tumor.

Bestrahlungsfeld:

Im allgemeinen sollte die Bestrahlung ein weites Feld umfassen, indem es die relevanten Lymphknoten und das gesunde Gewebe außerhalb der chirurgischen Grenze mit den "Infiltrationsfingern" einbezieht, die der Chirurg ausgespart hat, um die Funktion zu erhalten.

Präoperative Bestrahlung:

Diese dient zur Verkleinerung des Tumorvolumens, um eine Operation zu ermöglichen und deren Risiko zu senken. Mit relativ niedrigen Dosen, die um 2000 bis 3000 rad liegen kann man nach 3 bis 4 Wochen schon erstaunliche Erfolge registrieren.

Postoperative Bestrahlung:

Residualmassen nach Biopsien oder partiellen Exzisionen erfordern Bestrahlungen. Ist die lokale Kontrolle des Tumors das Behandlungsziel, so sind Dosen um 6000 rad in 6 Wochen angezeigt. Bei residualen Krankheitszeichen in minimaler Form sollte die Tumordosis 4000 bis 5000 rad nicht unterschreiten. Jenkin ist der Meinung, daß die Bestrahlung auch bei kleinen Kindern mit Rhabdomyosarkomen hoch dosiert sein muß, und 5000 rad nicht unterschreiten sollte.

Bestrahlung bei inoperablen Rhabdomyosarkomen:

Besondere Bedeutung wird der Bestrahlung dann beigemessen, wenn Lokalisationen wie Nasophyrynx und Oropharynx eine Operation beinahe unmöglich machen.

Adjuvante Chemotherapie läßt die Früh- und Spätschäden verstärkt auftreten. Um Komplikationen zu verringern, wird eine Reduktion der Strahlendosis oder die sogenannte Split-Dosis vorgeschlagen. Dabei soll zu Gunsten einer effektiven Chemotherapie eine Strahlenpause von 10 Tagen nach einer jeweiligen Dosis von 1000 rad eingeführt werden.

Ernsthafte Komplikationen und Unverträglichkeiten sind bei der Strahlentherapie im Rahmen multidisziplinärer Protokolle zu beobachten und das Ausmaß der Spätschäden ist nur schwer abzuschätzen.

Die Literatur läßt hinsichtlich der Strahlentherapie folgende Aussagen zu (nach Ratzmann 1978):

1. Das Rhabdomyosarkom ist im allgemeinen nicht durch alleinige Strahlentherapie zu beherrschen.

2. Rhabdomyosarkome sind nicht radioresistent, sondern sie müssen als mittelmäßig strahlensensibel eingeschätzt werden (wirksame Mindestdosis s.d.)

3. Primär inoparable Rhabdomyosarkome können unter Bestrahlung auf operable Größe reduziert werden.

4. Das initiale Ansprechen von Rhabdomyosarkomen auf Primärbestrahlung ist in der Regel gut, der Effekt jedoch zeitlich begrenzt, Strahlenresistenz und Übergang in eine foudroyante Proliferationsphase können eintreten.

5. Die unter Bestrahlung eintretende Gewebsfibrose in den Grenzstrukturen der Geschwulst (Abkapselung des Tumors) übt nach Meinung einiger Autoren eine Schutzwallfunktion aus, die besonders bei primär inoperablen Sarkomen beim nachfolgenden chirurgischen Eingriff einer operationsbedingten Tumorzellverschleppung entgegenwirkt.

6. Die ultraharten Bestrahlungsmethoden scheinen gegenüber den älteren Bestrahlungsmethoden neben der besseren Verträglichkeit auch die Effektivität der Strahlenwirkung auf Rhabdomyosarkome zu verbessern.

8.4 Komplikationen der multidisziplinären Therapie

Eine gleichzeitige Behandlung mit Radiatio und Chemotherapie führt zu einer deutlichen Steigerung der Effektivität und auch der Nebenwirkungen. Die schweren Komplikationen der multidisziplinären Therapie führen deshalb zu der Frage, ob in Zukunft eine Reduktion der Strahlendosis möglich ist, ohne daß eine Verschlechterung der Prognose eintritt. Eine ganz besondere Bedeutung liegt hier bei der cytotoxischen Substanz Actinomycin D, da sie bei gleichzeitiger Radiatio die stärkste Effektivitätssteigerung vorweist (Tefft 1976). Gemäß der Lokalisation des bestrahlten Tumors , können bestimmte Früh- und/oder Spätschäden erwartet werden. Es müssen jedoch sämtliche röntgenologische Schutzmaßnahmen ergriffen werden, um gesunde sensible Strukturen, die den Tumor umgeben zu schützen. Solche Maßnahmen beinhalten z.B. eine genaue Definition des Strahlenfeldes, eine Abgrenzung dieses Feldes durch Metallklips und die Verwendung von Elektronenstrahlen bei oberflächlich gelegenen Tumoren.

Dennoch treten durch Einführung der adjuvanten Chemotherapie z.T. ernsthafte Früh- und Spätschäden nach Bestrahlungen auf, die das gewohnte Maß, bezüglich der Strahlendosis alleine, weit überschreiten. Es ist im Einzelnen schwer abzuschätzen, welche Schäden zu Lasten der Bestrahlung und welche zu Lasten der gleichzeitig angewandten Chemotherapie zu sehen sind, so daß im Folgenden die Komplikationen zusammen abgehandelt werden.

Da Dosen bis zu 7000 rad auf den Primärtumor angewandt werden, können akute Schäden auftreten:

Zu den Frühschäden, die bei Dosen zwischen 4 - 6000 rad zu erwarten sind, zählen je nach Lokalisation der Bestrahlung: Erytheme, Desquamationen, Gingivitis, Glossitis, Stomatitis und Dysphagie im Hals-Kopf-Bereich. Am Auge sind bevorzugt Konjunktivitiden, Keratiden und Uveitiden zu beobachten.

Allgemeine Begleiterscheinungen der Therapie können sein:

1. Mukositis

2. Diarrhoe

3. Nausea und Erbrechen

4. Alopezie

5. Knochenmarksdepression

Von Tefft et al wurden derartige Schäden multidisziplinärer Therapien bei der Behandlung des embryonalen Rhabdomyosarkoms bei Kindern, erstmals übersichtlich dargestellt (1976).

Die Spätschäden treten erst Monate nach der ersten Bestrahlung auf. Im Gesichtsbereich können das temperomandibuläre Fibrosen, Nekrosen und Wachstumsstörungen sein. Karies und Zahnausfall im Bereich der Zähne und chronische Otitiden im Bereich der Ohren sind zu befürchten. Das Auge reagiert auf längere Bestrahlungen mit Kataraktbildung, was in ernsten Fällen eine Enuklation erzwingen kann (Sagermann 1976).

Im Abdomen-Becken-Bereich sind Darmobstruktionen, retroperitoneale Fibrosen, Beckenfribrosen, Hydronephrosen, Hydroureteren, rektale Perforationen und strahlendedingte Hepatitiden beschrieben worden. Malabsorptionssyndrome sind eine seltene, aber äußerst schwerwiegende Spätfolge. An den Extremitäten sind Reaktionen wie Lymphödeme, Osteolysen des Knochens mit pathologischen Frakturen, Ankylosen, Atrophien, Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Infektionen, Sequestrationen und Entwicklungsstörungen mit Knochenverkürzung zu erwarten (Fernandez et al 1975).

Eine totale Alopezie tritt bei allen Patienten kurzweilig auf. Die Haare wachsen in den meisten Fällen wieder spontan nach. Eine routinemäßige postoperative Bestrahlung muß gegen die Konsequenzen der hohen Strahlendosen sorgfältig abgewägt werden. Es ist ratsam, die Tumorränder zuerst mikroskopisch abzuklären. Bei Anwesenheit von Resttumor ist eine Radiotherapie unumgänglich.

Bei unvollständiger Entfernung des Tumors, wie bei diffuser Infiltration in angrenzende Strukturen, Streuung in regionale Lymphknoten oder bei nachgewiesenem aggressivem histologischem Tumortyp, wird übereinstrimmend das Tumorgebiet großflächig bestrahlt.

Die beschriebenen Früh- und Spätschäden führen zu der Überlegung, ob die gegenwärtig übliche Therapie eine unnötig hohe Strahlenbelastung darstellt, zumal die in neuerer Zeit eingesetzte Polychemotherapie eine potenzierende Wirkung der therapeutischen Bestrahlung ergibt. Die Intergroup Rhabdomyosarcoma Study beschäftigt sich mit diesem Problem, und Langzeitergebnisse sind abzuwarten.

Aggressive Chemotherapie-Protokolle sind verbunden mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepressionen und septischen Fieberschüben, die eine intensive supportive Therapie erforderlich machen (Rosen und Mitarb. 1978). Beim Abwägen zwischen der Schwere der Nebenwirkungen und dem Risiko des progredienten Tumorwachstums steht der Chemotherapeut häufig vor der schweren Entscheidung, ob ein bestimmtes Medikament niedriger dosiert werden soll oder später in der gleichen Dosis eingesetzt oder gar ganz weggelassen werden soll um eine akute Gefährdung des Patienten zu vermeiden. Die Anwendung erniedrigter Dosen ist weniger toxisch, aber auch weniger wirksam. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, daß Patienten mit wenig Protokollverletzungen eine bessere Prognose haben, im Vergleich zu Patienten, bei denen häufig Protokollveränderungen erforderlich waren (Wollner und Mitarb. 1976).

Bei den regelmäßig auftretenden unerwünschten Wirkungen sind vor allem die Knochenmarksdepression, die Anorexie, bedingt durch Übelkeit, Erbrechen und Appetitmangel, sowie Schleimhautulcerationen als Eintrittspforte für Erreger zu nennen. Zur Überwindung der Übelkeit und des Erbrechens haben sich Antiemitika bewährt (Neurocil). Die Komplikationen sind sehr heterogen, sie können Folge der Nebenwirkungen sein, wie die Sepsis im Leukocytentief, oder durch das Medikament direkt hervorgerufen werden, wie die Cardiomyopathie nach Adriablastin, die hämorrhagische Cystitis nach Cyclophosphamidgabe oder die Neurotoxizität nach Vincristingaben.

Zur Vermeidung von Komplikationen haben sich Dosisbegrenzungen als hilfreich erwiesen, sowohl bezüglich der Einzeldosis als auch der kumulativen Gesamtmenge. Darüberhinaus werden entgiftende Maßnahmen ergriffen, wie die forcierte Diurese oder die Anwendung eines Uroprotectors bei hochdosierter Cyclophophamidgabe.

Transfusionen mit Erythrocytenkonzentrat sind angebracht bei einem Hämoglobingehalt kleiner als 10 g/dl, um bei einer septischen Komplikation den drohenden Schock hinauszuzögern oder gar zu vermeiden. Zur Verhinderung einer Graft-Versus-host-Reaktion ist die Bestrahlung aller Blutkonserven indiziert (1800 rad). Bei fieberhaften Episoden im Zelltief sind diagnostische Maßnahmen wie Blut- und Urinkulturen sowie Abstriche der Körperöffnungen bzw. von Wunden erforderlich, bevor eine systemische Antibiotikatherapie (z.B. Gentamycin plus Carbenicillin oder Gentamycin plus Cephalosporine) begonnen wird. Wichtig ist auch die sorgfältige Mundpflege bei Schleimhautulcerationen oder Leukocytopenien (Merfen-Glycerin bzw. Nystatin und Hexitidin bzw. Betaisodona).

Die allgemeine Durchführbarkeit eines Protokolls richtet sich nach den akuten, regelmäßigen Nebenwirkungen und kann durch die Blutbildveränderungen bzw. die Häufigkeit von Bluttransfusionen und febrilen Episoden abgeschätzt werden. Akute Nebenwirkungen und Protokolländerungen während der Chemotherapie sollen hier nun anhand des T_2- Protokolls, T_6-Protokolls und T_9 Protokolls beschrieben werden (Göbel und Mitarb. 1981, Göbel und Mitarb. 1980).

Tabelle Nr. 9

Akute Nebenwirkungen

	T_2 10 Zyklen	T_6 14 Zyklen	T_9 14 Zyklen
Bluttransfusion	9	17	15
Fieber bis 38,5°C	3	6	5
Fieber an 3 Tagen und über 38,5°C	2	5	4
Blutungen	3	1	-
Therapieverschiebungen	2	4	3
Dosisreduktionen	8	1	2
Medikamente ausgelassen	6	13	2

Die Blutbildveränderungen werden durch die Verlaufsbeobachtungen von Hämoglobingehalt, Leukocyten und Thrombocyten deutlich und bestimmen die Therapieauslassungen.

Neben der üblichen supportiven Therapie wird Lithium ein leukozytenerhöhenden Effekt zugeschrieben und zur Vermeidung von Dosisreduktionen bzw. bedrohlicher Infektionen eingesetzt. Es wird einerseits das zu erwartende Zelltief überbrückt und andererseits durch intermittierende Gabe eine Verarmung des Zellpools verhindert (Levitt und Quesenberry).

9.0 Prognostische Kriterien

Überlebensstatistiken existieren in verschiedenen Variationen. Das Überleben der Kinder, die an Rhabdomyosarkomen erkrankt sind ist von mehreren Faktoren abhängig. Ungefähr 70% aller Rezidiverscheinungen zeigen sich innerhalb des ersten Therapiejahres und 90% bis zum Ende des 2. Jahres. Obwohl ein Kind wahrscheinlich als geheilt betrachtet werden kann, wenn es das zweite Jahr nach Diagnosestellung ohne Rezidiverscheinungen und Metastasen überlebt hat, besteht dennoch die Möglichkeit, daß Spätrezidive auftreten. Die wichtigsten Faktoren die die Prognose bei Kindern mit dieser Krankheit beeinflussen sind:

1. Die Ausdehnung der Krankheit zu Beginn der Diagnosestellung. Diese wird mit der Stadieneinteilung erfaßt.

2. Die Primärlokalisation des Tumors

3. Der histologische Typ des Rhabdomyosarkomes

4. Das Alter des Patienten.

9.1 Stadieneinteilung

Die Ausbreitung der Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hat, nach Meinung der meisten Autoren, den größten Einfluß auf die Prognose und das Überleben. Kinder mit lokalisierten, resizierbaren Tumoren haben weit bessere Überlebenschancen, als solche mit regionaler Extension und weiter Metastasierung. Die Prognose bei schon vorhandener Metastasierung zu Therapiebeginn ist ungünstig, doch sind auch bei solchen Ausbreitungsstadien Langzeitüberlebende beschrieben worden.

Die Stadieneinteilung wird aufgrund der klinischen, hämatologischen und röntgenologischen Untersuchung durchgeführt, sowie postoperativ, anhand des Operationssitus. Viele Kliniker richten sich bei der Stadieneinteilung des Rhabdomyosarkoms nach den Kriterien der Intergroup Rhadomyosarcoma Study, wie folgt:

I. Lokaler Tumor, der vollständig reseziert wurde
   a) Der Tumor beschränkt sich auf das Ursprungsorgan, den Ursprungsmuskel
   b) Infiltration in die Umgebung ohne Beteiligung der regionalen Lymphknoten

II. a) Grosser exstirpierter Tumor mit "mikroskopischem" Resttumor
   b) Regionaler vollständig entfernter Tumor mit exstirpierten befallenen Lymphknoten und/oder operativ entfernter Tumorausbreitung auf Nachbarorgane.

c) Exstirpierter, regionaler Tumor mit Lymphknotenbeteiligung, jedoch mit "möglichem mikroskopischem" Resttumor

III. Inkomplett resizierter Tumor oder Probeexzision mit großem Resttumor

IV. Fernmetastasen bei Diagnosestellung

Eine andere, auch sehr geläufige Stadieneinteilung nach Pratt richtet sich nach folgenden Kriterien:

Stadium I : Lokalisierte Krankheit
Stadium II : Regionale Krankheit
Stadium II A : Komplett resizierbar
Stadium II B : Nicht oder nur teilweise resizierbar
Stadium III : Generalisierte Krankheit
Stadium III A: Fernmetastasen mit normalem Knochenmark
Stadium III B: Fernmetastasen mit Knochenmarksbefall

Jaffe 1973 bediente sich bei der Behandlung von 61 Patienten mit Rhabdomyosarkomen der Einteilung nach Pratt. Die Kinder wurden multidisziplinär behandelt. Die Polychemotherapie umfaßte Vincristin (2 mg/m²/Woche für 12 Wochen), Actinomycin D (75 gamma/kg auf 5 - 8 Dosen verteilt alle 3 Monate) und Cyclophosphamid (10 mg/kg/Tag für 10 Tage alle 6 Wochen).

Tabelle Nr. 10
Überlebenszahl in Abhängigkeit vom Stadium

Anzahl der Patienten	Stadium	Überlebende
26	I	12 (46%)
31	II	6 (19%)
4	III	0 (0%)

Ghavimi et al behandelte seine 29 Patienten mit dem T_2-Protokoll und richtete sich bei der Einteilung der Stadien nach den Kriterien der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.

Im Stadium I A (10/10), I B (5/5) und II (5/5) konnten 100% der Patienten überleben, im Stadium III waren es 67% (4/6), und im Stadium IV konnte keir Überlebender registriert werden.

Weichert und Mitarb. konnten bei der Behandlung von Kindern mit Rhabdomyosarkomen zwischen 1953 und 1973 am Children's Hospital Ohio folgende Erfahrungen bezüglich der Überlebensrate machen (Die Einteilung wurde nach den Kriterien der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study vorgenommen und die Patienten multidisziplinär behandelt. Die Chemotherapie wurde mit Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamide und in seltenen Fällen auch noch mit Adriamycin durchgeführt):

Im Stadium I konnten 86% überleben (2 - 20 Jahre)

Im Stadium II waren es 40%

Im Stadium III und IV konnte kein Patient überleben

(Stadium I: 11 Patienten, Stadium II: 4, Stadium III: 13, Stadium IV: 7. Die Serie beinhaltet 35 Patienten.)

Grosfeld et al 1969 behandelte 42 Kinder mit Rhabdomyosarkomen nach multidisziplinärem Behandlungsschema. Die Radiotherapie wurde in einer Dosishöhe von 2500 - 4000 rad gegeben und die Chemotherapie beinhaltete Vincristin und Actinomycin D. Die Resultate:

Tabelle Nr. 11

Stadium		Anzahl der Patienten	Überlebende	%ÜLR
I	Lokalisiert	13	9	69,2
II	Lokal. + regionale Ausbreitung	20	5	25,0
III	Disseminiert	9	0	0

Grosfeld et al 1972 erreicht bei der Behandlung von 13 Kindern mit Rhabdomyosarkomen der Beckenregion mit kombinierter Therapie (Chemotherapie: VAC) folgende Ergebnisse:

Tabelle Nr. 12

Stadium	% Überlebende	
I	100%	(3/3)
II	42,8%	(3/7)
III	0%	(0/3)

Die Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1977 hat von 423 Patienten mit Rhabdomyosarkomen 278 in einer randomisierten Gruppe, getrennt nach Stadien, beschrieben (Die Stadieneinteilung wurde schon aufgeführt).

Bei Patienten der Gruppe I wurde die Krankheit chemotherapeutisch (VAC) mit einer 2-jährigen Therapie und postoperativer Radiatio unter Kontrolle gebracht. 92% der Patienten, bestrahlt oder nicht bestrahlt, waren tumorfrei.

Patienten der Gruppe II erhielten eine VAC-Chemotherapie für 2 Jahre, oder Vincristin und Dactinomycin für 1 Jahr, wobei sich diese 2 Chemotherapieschemata in ihrer Wirksamkeit nicht unterschieden, und postoperative Radiatio. 85% davon sind tumorfrei und 90% am Leben.

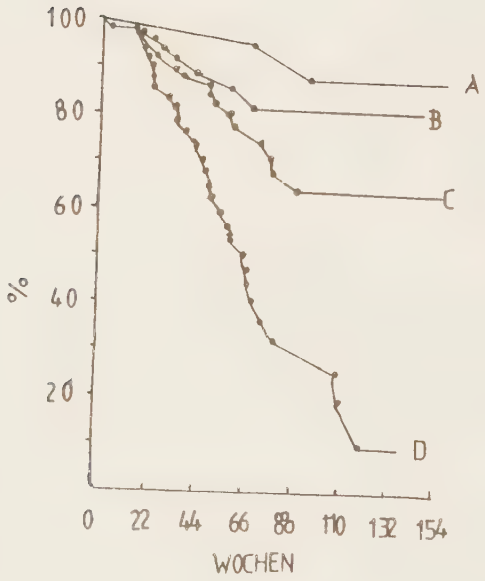
Bei Patienten der Gruppe III und IV wurde die initiale Chemotherapie anhand von VAC oder VAC und Adriamycin studiert. Nach 6 Wochen wurden diese Patienten dann bestrahlt. 81% der Patienten von Gruppe III und 81% - 83% derer von Gruppe IV haben komplette Tumorregression gezeigt und 79% aus Gruppe III, sind noch (0 - 154 Wochen) am Leben und 69 davon bleiben in Remission (0 - 139 Wochen). 50% aus Gruppe IV sind noch am Leben (0 - 127 Wochen).

Bild Nr. 9

Graphisch dargestellt zeigt diese Untersuchung die Abhängigkeit der Überlebensrate von der Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

		Anzahl der Patienten	Todesfälle
A	Gruppe I :	42	2
B	Gruppe II :	72	7
C	Gruppe III:	100	25
D	Gruppe IV :	59	31

Überlebensdauer abhängig von der klinischen Gruppierung:

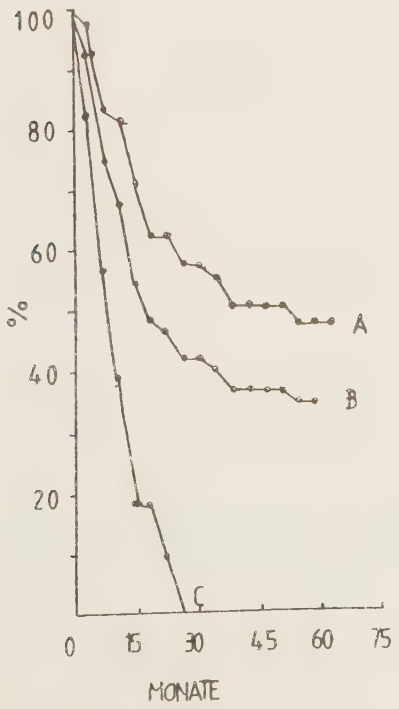


(Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 1977, Maurer et al)

Sutow et al 1970 beschrieb anhand einer Serie von 78 Kindern die Faktoren, welche die Prognose beeinflussen. Wie sich die Ausbreitung der Krankheit bei Diagnosestellung auf die Überlebenszeit auswirkt, soll hier dargestellt werden:

A Lokalisierte Krankheit (54)
B Alle Patienten mit Rhabdomyosarkomen (78)
C Extensive/Metastatische Krankheit (24)

Bild Nr. 10:



8.2 Histologischer Typ des Rhabdomyosarkoms
Die Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Typ des Rhabdomyosarkoms

Die Histologie hat einen gewissen Einfluß auf die Prognose. Embryonale Rhabdomyosarkome, besonders die vom botryoiden Typ gelten als prognostisch günstiger als die alveolären, oder die bei Kindern äußerst selten auftretenden pleomorphen Sarkome (Sutow 1970). Die pleomorphen Rhabdomyosarkome sollen besonders frühzeitig metastasieren während das alveoläre Sarkom zusätzlich zu aggressiver lokaler Infiltrierung neigt.

So haben Tefft und Jaffe beobachtet, daß Patienten die schon bei der Diagnose ein disseminiertes Krankheitsbild bieten, meistens von histologisch aggressiven Subtypen befallen sind.

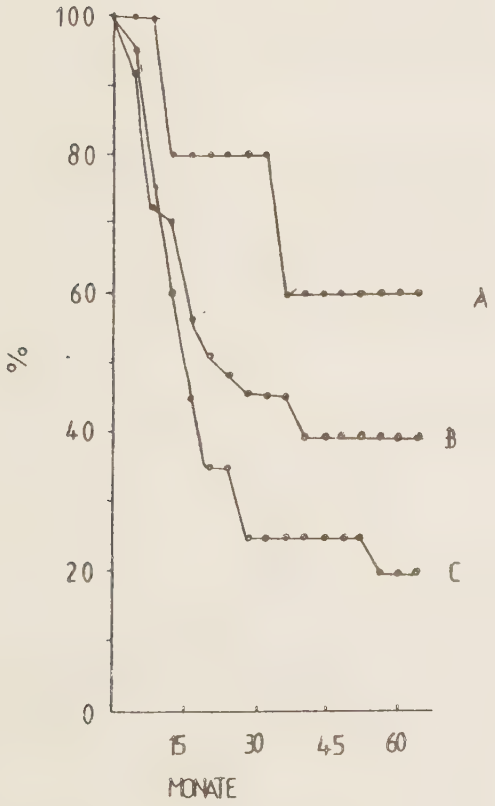
Weichert und Mitarb. stellten 1976 die Hypothese auf, daß die Anwesenheit einer Hauptkomponente von mittelgroßen, stark eosinophilen Tumorzellen, eine Reifung der Tumorzellen darstellt und einen negativen Einfluß auf die Prognose ausübt.

Bale und Reye 1975 bezweifelt eine Korrelation zwischen histologischem Typus und der Überlebensrate bei Kindern, die an Rhabdomyosarkomen erkrankt sind.

Sutow et al 1970 beschrieben anhand einer Serie von 78 Kindern die Faktoren, welche die Prognose beeinflussen.

Was die histologischen Subtypen des Rhabdomyosarkomes anbetrifft, machten sie folgende Erfahrungen:

Bild Nr. 11
Das Überleben in Abhängigkeit der histologischen Typen:



A: Sarkoma botryoides (5)

B: Embryonales Sarkom (51)

C: Alveoläres Sarkom (20)

Diesen Ergebnissen nach zeigen Kinder mit botryoidem Sarkom die besten überlebensraten, die mit alveolärem die schlechtesten und die mit embryonalen mittelmäßige.

9.3 Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors hat eine gewisse Bedeutung für die Prognose (Ehrlich, Haas und Kiesewetter 1971, Intergroup Rhabdomyosarcoma Study). Eine besonders günstige Prognose hat das Rhabdomyosarkom der Orbita und der Extremitäten aufzuweisen. Als Ursache wird die Früherkennung des Tumors aufgrund der sehr früh eintretenden und recht leicht erkennbaren Symptome diskutiert, andererseits wird aber auch über die Tendenz zur späteren Infiltration und Metastasierung der Sarkome in dieser Lokalisation berichtet.

Rhabdomyosarkome, die ihren Ursprung im Abdomen oder Retroperitoneum haben, können symptomlos zu äußerst großen Geschwülsten heranwachsen, ehe sie bemerkt werden. Auch bei Sarkomen der Prostata kann die Diagnose aufgrund eines langen, symptomlosen Intervalles meist erst in hohen Stadien gestellt werden.

Burgers 1973 ist der Meinung, daß die Organlokalisation des Rhabdomyosarkoms die Prognose des Erkrankten vorrangig bestimmt.

Jereb et al 1976 bemerkte, daß eine Korrelation zwischen Überlebensrate und der Lokalisation des Tumors vor der Einführung der multidisziplinären Therapie beschrieben wurde, und ist der Meinung, daß bei Verwendung der neuen Therapieprotokolle dieser Aussage weniger Bedeutung zukommt, da die Chirurgie nicht mehr im Vordergrund steht.

In den Serien von Jereb et al 1976 wurden die Kinder mit Rhabdomyosarkomen multidisziplinär behandelt, die Überlebensraten bezüglich der Lokalisation geordnet und mit Therapiemaßnahmen von vor 1967 verglichen.

Tabelle Nr. 13

Lokalisation	% Überlebende vor 1967	nach 1967
Orbita (7)	0%	66%
Kopf-Nacken-Bereich (17)	13%	55%
Bronchus (1)	-	100%
Brust (8)	0%	60%
Obere Extremitäten (2)	0%	100%
Abdomen (4)	0%	33%
Blase und Prostata (12)	25%	100%
Perineum - Vagina (9)	0%	75%
Testes (1)	-	100%
Untere Extremitäten (6)	25%	100%
Total (67)	14%	76%

67 Patienten mit Rhabdomyosarkomen wurden in 2 Gruppen unterteilt. Bei der Behandlung der Gruppe die vor 1967 behandelt wurde, stand die Chirurgie im Vordergrund, die andere Gruppe wurde multidisziplinär behandelt.

Grosfeld et al 1969 beschrieben eine Serie von 42 Patienten, 1948 - 1968) die nicht alle nach einem multidisziplinären Protokoll behandelt wurden. 32 Patienten wurden chirurgisch und chemotherapeutisch (Actinomycin D und Vincristin) behandelt sowie mit 2500 - 4000 rad bestrahlt.

Tabelle Nr. 14

Lokalisation	% Überlebenden
Kopf (10)	30%
Nacken (3)	33%
Brust (13)	33%
Obere Extremitäten	50%
Intraabdominal (1)	0%
Becken (10)	30%
Perineal (7)	28%
Untere Extremitäten (5)	40%
Bronchus (1)	-

Tabelle Nr. 15

Therapieversager bezüglich der Lokalisation
(Fernandez et al 1975)

Lokalisationen	n	Therapieversager
Orbita	16	4
Urogenitaltrakt	17	8
Extremitäten	14	12
Stamm	10	5

Nach chirurgischer Tumorentfernung wurde eine Bestrahlung bis 5000 rad durchgeführt und parallel eine Chemotherapie (VAC) begonnen.

Tabelle Nr. 16

Die von Jaffe et al 1973 aufgestellte Serie, mulitidisziplinär (Chemotherapie: VAC) behandelter Kinder mit Rhabdomyosarkomen zeigt folgende Verteilung:

Lokalisation	Überlebende
Orbita (8)	5 (63%)
Kopf und Nacken (20)	6 (30%)
Obere Extremitäten (5)	1 (20%)
Stamm (5)	2 (40%)
Gallengang (2)	0 (0%)
Urogenitalbereich (11)	3 (27%)
Untere Extremitäten (10)	1 (10%)

TOTAL (61)

9.4 Alter zum Diagnosezeitpunkt

In der M.D. Anderson Studie wurde beobachtet, daß Kinder mit Rhabdomyosarkomen unter 7 Jahren eine wesentlich bessere Prognose hatten als ältere. Diese jüngeren Kinder zeigen weniger ausgeprägte Krankheitsbilder zum Zeitpunkt der Diagnose. Rezidivbildungen sind seltener zu beobachten und meist liegt ein günstigerer Tumortyp vor. Grosfeld und Mitarb. betrachten Kinder zwischen 1 - 3 Jahren als die mit der besten Progenose. Bei Patienten über 7 Jahren und unterhalb dem 1. Lebensjahr scheinen die Aussichten wieder schlechter zu werden. (Ragab et al 1973).

Sutow und Mitarb. ordnet ebenfalls jüngeren Kindern eine bessere Überlebenschance zu.

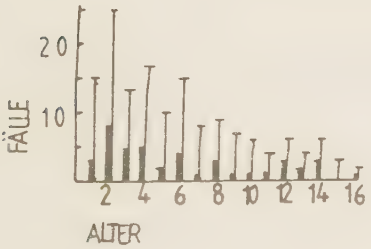
Andere Autoren sind nicht dieser Meinung, so daß ein Einfluß auf die Prognose in der Literatur umstritten bleibt. (Raney et al 1974, Ehrlich et al 1971, Jaffe et al 1973).

Haas et al 1971 beschreibt 33 Kinder mit Rhabdomyosarkomen, die am Children's Hospital of Pittsburg (von 1953 bis 1970) behandelt wurden. Die Anzahl der Überlebenden wurde in der folgenden Kurve gegen das Alter der Patienten dargestellt.

Bild Nr. 12a

Weiter sind hier 42 Tumorfälle des Children's Hospital of Columbus, Ohio (Grosfeld 1969) und 75 Tumorfälle der Mayo Clinic (Mahour et al 1967) zusammengefaßt und die Überlebensrate bezüglich dem Alter der Patienten ausgewertet worden.

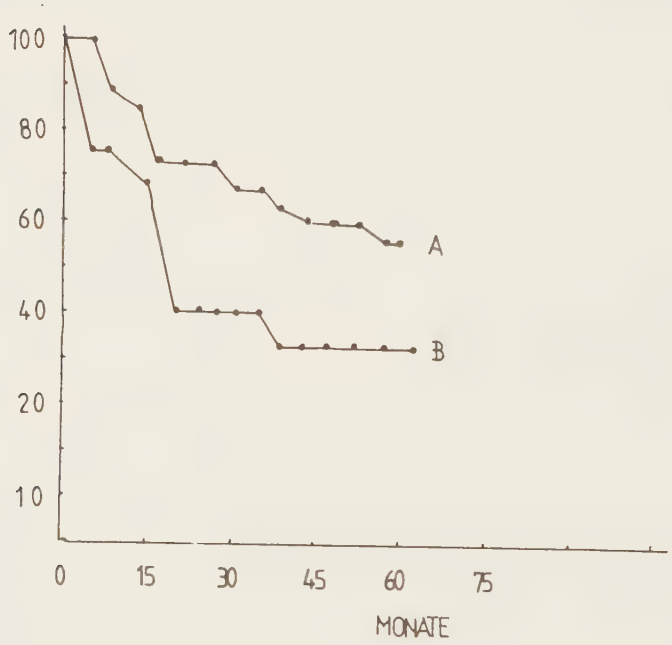
Bild 12b



Die Intergroup Rhabdomyosarkoma Study hat eine signifikante Relation zwischen dem Stadium des Tumors (Klinischer Gruppe) und dem Alter der Patienten festgestellt. Kinder unter 2 Jahre gehören häufiger der Gruppe I und II an, während Patienten zwischen 11 und 15 Jahren gehäuft der klinischen Gruppe III und IV zugeordnet werden müssen. Diese Relation ist hochsignifikant ($p = .005$) (Maurer et al 1977).
Da die Prognose vorrangig vom Stadium des Tumors bei Diagnosestellung beeinflußt wird, ist demnach das Alter ein Faktor, der bei der Beurteilung der Prognose nur relativ von Bedeutung zu sein scheint.

Bild Nr. 13

Überlebenskurven von 78 Kindern mit Rhabdomyosarkom, die vom Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose abhängen.



A: Unter 7 Jahre alt (36)
B: Über 7 Jahre alt (18)

(Sutow et al 1970)

Diese Aufzeichnung beweist, daß jüngere Patienten mit Rhabdomyosarkomen weit bessere Prognosen haben als die älteren. Kinder die jünger als 7 Jahre alt sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben eine signifikant bessere Überlebensrate als Kinder mit 7 Jahren oder mehr ($p < .02$).
Patienten unter 7 Jahren haben signifikant eine weniger extensive Krankheit bei Diagnosestellung ($p < .02$), signifikant mehr Langzeitüberlebende ($p < .02$) und signifikant weniger Rezidivbildungen und Metastasierungen ($p < .05$).

III Spezieller Teil

Besonderheiten der Therapie bei Rhabdomyosarkomen der

1. Kopf-Hals-Nacken-Region:

1.0 Allgemein:
Ungefähr 60% aller Rhabdomyosarkome im Kindesalter sind in der Hals-Nacken-Region zu finden. Die meisten davon (60%) entstehen in der Orbita, im Nasopharynx und in der Nase.

Tabelle Nr. 16 Verteilung von Hals- und Nacken-Rhabdomyosarkomen bei Kindern

Lokalisation	Quelle								TOTAL	
	Bale u. Reye	Donaldson et al	Fernandez et al	Liebner	Sessions et al	Stobbe + Dargeon	Stout	Weichert et al	Anzahl von Rhabdomyosarkomen	%
Orbita	11	2	16	9	-	4	26	5	73	(28)
Nasopharynx-Nase	2	7	10	1	1	-	20	8	49	(19)
Mittelohr	2	1	4	3	2	2	15	5	34	(13)
Weichteile (Gesicht)	1	1	8	5	1	1	15	-	32	(12)
Mundhöhle	1	2	7	-	1	4	5	-	20	(7)
Paranasale Sinus	2	3	11	-	-	-	-	-	16	(6)
Weichteile (Nacken)	-	-	5	-	-	1	7	-	13	(5)
Kalotte	-	2	6	-	-	1	-	-	9	(3)
Parotis	-	-	-	-	2	2	-	1	5	(1)
Andere	-	1	2	1	-	-	-	-	4	(1)
Total	19	19	69	19	7	15	88	19	255	(100)

Nach Moore und Grossi wird die Krankheit meist durch den Arzt entdeckt und mit Hilfe von Biopsien diagnostiziert. Initiale Symptome können Atembeschwerden, Nasenbluten, Nasenverstopfung, Lidschwellungen, Proptosis, Heiserkeit, Facialispacese, Sehstörungen, geschwollene Lymphknoten und eine schmerzlose Masse sein.

Tumoren in diesem Bereich sind sehr selten operabel. Die anatomischen Begebenheiten erlauben fast nie eine Tumorexzision mit tumorfreiem Rand, sondern meist eine partielle Exzision, die oft mit ausgeprägter Deformierung und Verlust der Funktion einhergeht.

Bei Tumoren der Orbita haben Cassady 1968 und Sagermann 1972 bewiesen, daß durch primäre Radiatio eine orbitale Exenteration vermieden werden kann und dennoch bei Erhaltung des Sehvermögens eine Tumorheilung möglich ist. Rhabdomyosarkome des Nasopharynx, der Maxilla, des Antrums und des Mittelohres haben eine sehr viel schlechtere Prognose. Donaldson (1973) konnte in seiner Serie von Kindern mit Rhabdomyosarkomen der Hals-Nacken-Gegend nur in 15% der Fälle über eine komplette Exzision des Primärtumors berichten. Mit adjuvanten Therapiemaßnahmen, bestehend aus partieller Exzision des Primärtumors, Radiatio und intensiver Chemotherapie, erreichte er dennoch eine 2-Jahres-Überlebensrate in 74% der Fälle.

Eine chirurgische Entfernung des Tumors sollte so weit als möglich angestrebt werden, jedoch ohne Funktionsverlust und kosmetische Deformierung.

vorherige Exzisionen machen die adjuvante Chemotherapie und Radiatio erfolgreicher. Prophylaktische Lymphknotendissektionen sind nicht als erforderlich anzusehen, da diese in dem Bereich leicht palpapel und überwachbar sind (Johnson 1957, Maurer 1975).

1.1 Orbita

Als Erstbeschreiber ist Bayer im Jahre 1882 anzusehen. Das Rhabdomyosarkom ist der häufigste maligne Tumor der Orbita im Kindesalter (Greer 1966, Jones, Reese und Kront 1965).

Alter:
Dieser Tumor tritt bevorzugt in den ersten 10 Lebensjahren auf, hauptsächlich bei Kindern unter 5 Jahren und kann schon bei der Geburt vorhanden sein.

Makroskopisches Erscheinungsbild:
Der Tumor ist weich, fleischig und infiltrierend, außerdem z.T. stark vaskularisiert und gleicht akuten Entzündungen.

Mikroskopisches Bild:
Die meisten Rhabdomyosarkome in dieser Lokalisation sind vom embryonalen Typ (67% nach Jones 1966 und 72% nach Porterfield und Zimmermann 1962).

Einige Tumoren enthalten myxomatöse Strukturen - sogenannte "Myxosarkome" der Orbita - und sind wahrscheinlich eine Variante des embryonalen Rhabdomyosarkoms.

Streuung:
Die allgemeine Feststellung, daß Rhabdomyosarkome in frühem Stadium lymphatisch und hämatogen streuen, macht hier eine Ausnahme.

Lokal extensive Sarkome dieser Art infiltrieren gewöhnlich durch den Befall der knöchernen Orbita intrakraniell oder in die paranasalen Sinus (Cassady et al 1968). In den seltensten Fällen findet man zum Zeitpunkt der Diagnose eine Streuung über die Gewebe der Orbita hinaus.

Symptome:
Die drei klinischen Merkmale sind oft miteinander verbunden und entwickeln sich mit großer Schnelligkeit.

1. Eine Proptosis mit Verschiebung des Auges nach unten oder außen.

2. Eine Diplopia aufgrund der Behinderung der Aktion der Augenmuskeln.

3. Akute Entzündungszeichen, wie z.B. Hyperämie, Ödem des orbitalen Gewebes und der periorbitalen Haut.

Differentialdiagnose:
Benigne Läsionen wie orbitale Zellulitis und Osteomelitis müssen ausgeschlossen werden.
Pseudotumoren der Orbita wie Hämatome können Verwirrung stiften. Ferner müssen auch hämorrhagische Lymphangiome, Dermoide, metastatische Neuroblastome und Retinoblastome in Betracht gezogen werden.
Maligne Erkrankungen, wie das Teratom der Orbita und das Ewing Sarkom, welche gelegentlich in die knöcherne Orbita metastasieren, können ebenfalls mit dem Rhabdomyosarkom verwechselt werden.

Behandlung:
Die totale Exenteration der Orbita war lange die Standardmethode und konnte Überlebensraten von 25% - 49% erzielen. (Porterfield und Zimmermann 1962, Sutow 1970, Donaldson et al 1973, Sagermann et al 1973). Heute kann mit alleiniger Radiotherapie und ohne verstümmelnde Operationen eine Überlebensrate von 75% - 80% erreicht werden (Knowles et al 1976).

In Anbetracht des begrenzten Erfolges alleiniger chirurgischer Therapie (Jones 1965) wurde von Sagermann et al 1972 ein Therapieprogramm aufgestellt, welches die Radiatio als primäres Mittel zur Bekämpfung dieses Tumors einsetzt, wobei folgende Faktoren berücksichtigt worden sind:

1. Diese Krankheit bleibt in der Orbita lange Zeit lokalisiert (Ashton und Morgan 1965)

2. Die chirurgische Entfernung dieser häufig rezidivierenden Tumoren ist äußerst schwierig (Cassady et al 1968).

3. Das Zeit-Dosis-Verhältnis soll mehr als 4000 rad in 4 Wochen betragen (Sagermann, unveröffentlichte Daten).

4. Trotz der Hoffnung das Sehvermögen zu erhalten muß das Auge dann geopfert werden, wenn die lokale Kontrolle und die Langzeitüberlebensrate damit verbessert werden können.

Von Patienten die von Sagermann 1972 mit einer Strahlendosis von mindestens 5000 - 6000 rad /5-6 Wochen behandelt worden sind, wurde in allen Fällen eine lokale Tumorkontrolle erzielt:

19 davon sind ohne Krankheitszeichen am Leben

1 Kind entwickelte cervikale Lymphknotenmetastasen, welche mit radikaler neck dissection, Bestrahlung und Chemotherapie behandelt wurden.

5 Kinder starben an disseminierter Krankheit, bei lokaler Tumorkontrolle.

Die Rolle der Chemotherapie ist hierbei schwierig zu definieren. 4 Kinder dieser Serie erhielten eine Chemotherapie schon zu Beginn der Therapie und 3 davon sind gesund. 7 der Patienten die keine Chemotherapie bekamen sind ebenfalls gesund. Jedoch von den 4 Patienten die Metastasen entwickelten, starben 4 trotz zusätzlicher Chemotherapie. Bei dem 4. Kind wurde mit radikaler neck-dissection, hohen Strahlendosen (5000 rad /36 Tagen) und Chemotherapie (Dactinomycin und Vincristin in mehreren Cyclen für ein Jahr) eine komplette Remission für 28 Monate erreicht.

An Komplikationen wurden hierbei in 80% der Fälle Katarakte beobachtet, ferner Hypoplasien der Orbita (8), ein Ulcus cornea (1), sowie Phtisis und Keratitis sicca.

Cassady et al 1968 hat anhand einer Serie von 17 Patienten mit Rhabdomyosarkomen der Orbita gezeigt, daß dieser Tumor radiokurabel ist. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

I : Generalisierte Krankheit (3)
II : Lokales Rezidiv nach chirurgischem Eingriff (9)
III: Lokalisierte Krankheit, mit primärer Radiotherapie (5) nach einer Biopsie behandelt.

Die 3 Patienten der Gruppe I wurden mit Radiatio und Biopsie (1) und zusätzlicher Chemotherapie (2) behandelt. Bei einem Patienten konnte eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden. Metastasen entwickelten sich bei allen.

Bei den 9 Patienten der Gruppe II wurde eine Exenteration (7) oder Biopsie (2) durchgeführt und bei 4 Patienten eine Chemotherapie eingesetzt. Alle erhielten Radiatio. 5 Patienten überlebten 2-5 Jahre ohne Krankheitsanzeichen, 2 starben an Metastasen bei lokaler Kontrolle und ein Patient an Infusionskomplikationen.

Alle 5 Patienten der Gruppe III überlebten 1 - 3,5 Jahre ohne Krankheitsanzeichen. Sie wurden mit Radiatio (5), Biopsie (5) und Chemotherapie (3) behandelt.

Minimale Exzision oder Biopsie alleine, gefolgt von Chemotherapie und/oder Radiatio entspricht dem neuen Trend in der Behandlung des Rhabdomyosarkoms der Orbita (Heyn 1971, Kilman et al 1979, Clatworthy et al 1973).

Komplikationen:
Das Auge ist bei dieser Behandlung sehr hohen Strahlenbelastungen ausgesetzt, was in vielen Fällen zu Kataraktbildungen führt, aber nur selten eine Enukleation erzwingt.

Keratitis, Iritis, Konjunktivitis, Tränenfluß und Photophobie werden ebenfalls beobachtet (Knowles et al 1976).

Prognose:
Die Rhabdomyosarkome der Orbita haben eine bessere Prognose als die anderer Lokalisationen, wahrscheinlich weil die Symptome offensichtlich sind und daher frühzeitig zur Diagnose führen. Darüberhinaus wird auch eine geringere Aggressivität der Orbita-Rhabdomyosarkome diskutiert.

1.2 Nasopharynx und Oropharynx

Nasopharynx:

Das Rhabdomyosarkom ist im Kindesalter der häufigste maligne Tumor im Nasopharynx.

Mikoskopisches und makroskopisches Bild:
Meist liegt der Tumor in der embryonalen, botryoiden Form des Rhabdomyosarkoms vor und zeigt sich makroskopisch häufig als polypenähliche, kleine, weiche, rote, knotige Masse (Fu und Perzin 1976).

Symptome:
Tumoren des Nasopharynx und der paranasopharyngealen Gegend machen sich meist bemerkbar durch nasale Obstruktion, Sekretabscheidungen, Sinusitis, Epistaxis, lokale Schmerzen und Schwellungen. Polypoide Massen können nasopharyngeale Passagen verlegen.

Differentialdiagnose:
Folgende Tumoren, die im Nasopharynx auftreten können, müssen differentialdiagnostisch vom Rhabdomyosarkom abgetrennt werden: Maligne Lymphome, Neuroblastome des Nervus Olfactorius, Tumoren und Zysten der Rhathke'schen Tasche, Fibrosarkom, Liposarkom, Chondrosarkom und Osteosarkom.

Therapie:

Tumoren in diesem Bereich bieten sich gewöhnlich nicht zu radikalen Operationen an. Die Radiatio ist somit die Therapie der Wahl. Hohe Strahlendosen und ein weitgestecktes Feld sind notwendig. 5000 - 6000 rad in Raten von 1000 rad /Woche werden empfohlen, um diesen bösartigen Tumor unter Kontrolle zu halten. Niedrigere Dosen provozieren Rezidive und Metastasen. Eine gleichzeitige Chemotherapie ist angezeigt. Dieser Therapieplan hat selbst dann z.T. noch guten Erfolg, wenn schon Knochenzerstörungen und Nervenlähmungen vorliegen. Donaldson und Mitarb. verwendete bei der Behandlung seiner Patienten (n=19) die geläufige Kombination aus Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid im Zusammenhang mit intensiver Strahlentherapie. Eine lokale Kontrolle von 89% und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 74% konnte er bei seinen Patienten erzielen (Donaldson et al 1973).

Komplikationen bei Kombinationstherapie:
Aufgrund der hohen Strahlenbelastung unter gleichzeitiger Anwendung von Aktinomycin D entsthen brüske Reaktionen wie Mukositis, Glossitis, Pharyngitis und Oesophagitis, die eine parenterale Ernährung erforderlich machen können. Donaldson beschreibt ferner Spätfolgen wie Trismus, Zahnkaries, Xerostomie, Keratitis, Iritis und Konjunktivitis.

Oropharynx:

29% aller Hals-Nacken-Rhabdomyosarkome haben ihren Ursprung in intraoralen und pharyngealen Strukturen (Dito und Batsakis, 1962).

Mikroskopisches Erscheinungsbild:
68% aller Rhabdomyosarkome in diesem Bereich waren embryonaler Art (13/19 Patienten, Donaldson et al 1973).

Lokalisation:
von 19 Fällen die Donaldson und Castro 1973 beschrieben, waren 6/19 in Wange, Maxillargegend, retromolarem Bereich und Tonsillen zu finden.

Symptome:
Schwellungen um die Tonsillen mit lokalen Befunden, die einem Lymphosarkom ähnlich sind, und eine Verschiebung der promonenten Tonsillen können auf ein Rhabdomyosarkom hinweisen.

1.3 Zunge

Es handelt sich hierbei um den häufigsten Zungentumor im Kindesalter.

Symptome:
Eine rasche asymetrische Vergrößerung der Zunge, bei Kleinkindern, sowie blutende, ulzerierende Polypen können ein Anzeichen für diesen Tumor sein.

Behandlung:
Der Tumor sollte soweit als möglich im Gesunden entfernt werden, da die Zunge auch bei Volumenverlust funktionell nicht sehr beeinträchtigt ist. Chemotherapie und Radiatio sind gleichzeitig zu empfehlen (O'Dale et al 1968, Donaldson et al 1973).

1.4 Respirationstrakt

Es handelt sich hierbei um einen extrem seltenen Tumor.

Symptome:
Heiserkeit, Husten und leise Stimme sind symptomatisch. Treten solche Symptome bei Kindern plötzlich auf, so ist eine äußerst sorgfältige Abklärung notwendig.

Rhabdomyosarkome des Larynx gehen meist mit respiratorischer Obstruktion, Heiserkeit, Abhörgeräuschen und Krupp-Husten einher.

Differentialdiagnose:
Benigne Tumoren wie Myoblastome und Rhabdomyome können zu Verwechslungen führen.

Behandlung:
Die Therapie besteht meist in einer Laryngektomie.
Bei 4 so behandelten Patienten wurden keine Rezidive beobachtet (M. Lane 1926).

1.5 Ohr, Gehörgang und Mittelohr

Den ersten Fall eines embryonalen Rhabdomyosarkoms des Mittelohres hatte Söderberg 1933 veröffentlicht.

Alter:
Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Kindern zwischen 3 - 6 Jahren.

Makroskopie und Mikroskopie:
Die granulomatöse Geschwulst die das Trommelfell penetriert und durch den äußeren Gehörkanal nach außen wächst, enthält selten die pathognomonische Querstreifung, was die histologeische Diagnose erschwert. Hämmorhagien und Nekrosen sind oft im Biopsiematerial vorhanden. Histologisch liegt in den meisten Fällen ein embryonales Rhabdomyosarkom vor, das makroskopisch in botryoider Form wächst (Dehner und Chen 1978).

Symptome:
Es handelt sich hierbei um ein seltenes, aber rasch wachsenden Neoplasma. Wegen seiner Neigung, eine chronische Otitis media zu immitieren, ist es schwer zu diagnostizieren. Charakteristisch ist eine progressive Destruktion des Felsenbeins bei Kindern, was durch kaum eine andere Geschwulst hervorgerufen wird (Mahindra et al 1978).

Eine serös-blutige Abscheidung ist oft das erste Zeichen dieses aggressiven Tumors. Taubheit und/oder Schwindel aufgrund der Infiltration von Cochlea und Vestibular-

apparat können ein Zeichen dieser Krankheit sein. Ohrschmerzen, Schwellungen der temporofazialen Region, cervikale Lymphadenopathie und Paralysen von Hirnnerven (VII, IX, X, XI) sind beschrieben worden (Leviton et al 1972). Änderungen der Gesichtsstruktur, Proptosis und Regurgitation von Nahrung können symptomatisch bei diesem Sarkom auftreten. Ein Polyp der an der Tuba Eustachii auftritt oder durch den äußeren Gehörkanal ragt, ist ein auffälliges Symptom. Die Symptomdauer reicht von 2 Wochen bis zu 4 Monaten (Deutsch und Felder 1974).

Untersuchungen:
Eine Röntgenuntersuchung des Schädels beweist einen Knochenbefall (Felsenbein). Tomographien, Karotisangiographien und Pneuencephalogramme geben Aufschluß über die Ausdehnung des Tumors. Biopsien sichern die Diagnose (Scevola 1969).

Differentialdiagnose:
Aufgrund der fehlleitenden Anfangssymptome ist die initiale Diagnose vielfach als Otitis media, chronica oder acuta gestellt worden (Deutsch et al 1973). Ferner ist dieser Tumor von Osteomyelitiden, Neuroblastomen, Myosarkomen, Medulloblastomen, Dermatofibromen und Paragangliomen des Ganglion oticum zu unterscheiden.

Behandlung:
Genauso wie beim Rhabdomyosarkom des Nasopharynx ist ein operativer Eingriff auf die PE zur Diagnosestellung in den meisten Fällen beschränkt. Erfahrungen haben gezeigt, daß eine Kombination von radikaler Radiatio und gleichzeitiger Chemotherapie gute lokale Tumorkontrolle erreicht. Selbst

bei vorhandenen Nervenlähmungen ist ein erfolgreicher Ausgang nicht ausgeschlossen (Fish et al 1972, Barness und Maxwelle 1972). Edland 1972 empfiehlt aufgrund seiner Erfahrungen mit diesem Tumor eine Mindestdosis von 6000 rad hinsichtlich der Radiotherapie, wobei Nelson 1968 5000 rad für ausreichend hält, was eine Langzeitkontrolle des Tumors anbetrifft. Das M.D. Anderson Hospital betont die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie.

Prognose:
Cunningham und Kung 1972 haben anhand einer Literaturübersicht eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8 Monaten bei Kindern mit diesem Sarkom errechnet. Vereinzelt wurden Langzeitüberlebende registriert, die multidisziplinär behandelt wurden.
Auch heute ist die Prognose trotz der multimodalen Behandlungsmaßnahmen nach Mahindra et al 1978 nicht sehr ermutigend; die meisten Patienten versterben nach 8 - 18 Monaten an Disseminierung ihrer Krankheit. Im finalen Stadium wurden z.T. Konvulsionen beobachtet, die auf eine intrakranielle Ausbreitung dieses Tumors schließen lassen (Haglund et al 1969).

- Besonderheiten der Therapie bei Rhabdomyosarkomen des/der

2.0 Urogenitaltraktes

Das Rhabdomyosarkom, das seinen Ursprung aus dem Urogenitalsinus nimmt, wird als der häufigste Krebs bei Kindern in Blase, Prostata und Vagina angesehen. Die Mehrzahl der Rhabdomyosarkome im Urogenitaltrakt sind vom embryonalen, botryoiden Typ, dem mit der histologisch besten Prognose.

Entwicklungsstudien lassen schlußfolgern, daß dieses Sarkom aus unspezifischem, in der Urniere inkorporiertem Mesenchym entsteht.

Tumoren in der Blase, Urethra oder Vagina zeigen viel früher Symptome als die der Prostata, so daß letztere eine deutlich schlechtere Prognose haben. Auch neigen die Rhabdomyosarkome der Prostata eher zu Metastasen, so daß sie getrennt dargestellt werden müssen.

2.1 Weibliche Genitale

2.1.1 Vagina

Makroskopie und Mikroskopie:
Das Rhabdomyosarkom der Vagina, das klassische botryoide Sarkom, ist die häufigste bösartige Geschwulst im unteren Genitaltrakt bei Mädchen. Dennoch kommt dieser Tumor sehr selten vor und zählt ungefähr 3% aller Rhabdomyosarkome im Kindesalter (Hilgers et al 1970). Dieser Tumor trägt auch Namen wie gemischtes mesodermales Sarkom oder mesenchymales Sarkom.

Gewöhnlich erscheint dieser Tumor während der ersten 3 Lebensjahre als fleischige, polypoide Masse, die ulzeriert, blutet und eitrige Abscheidungen verursacht. Auch kann sich das Neoplasma in der Submukosa präsentieren, wo es sich flach ausbreitet und frühzeitig streut. Histologisch liegt das typisch embryonale Muster des Rhabdomyosarkoms vor.

Symptome:
Abnorme vaginale Blutungen bei Kindern sind die häufigsten Beschwerdeursachen, doch gelegentlich zeigt sich auch bei Kindern ohne Blutungen eine aus dem Introitus hervorquellende myxomatöse, polypoide Masse. In 82% von 51 Fällen der Literatur, wurden eine vaginale Masse, vaginale Blutungen oder beides zusammen beobachtet (Hilgers et al 1970). Anorexie, Gewichtsverlust, Nausea, Erbrechen und Dehydratation sind erst in späten Stadien zu beobachten.

Streuung:
Der z.T. multizentrisch vorliegende Tumor entsteht aus subepithelialen Schichten. Meist entspringt er der vorderen Vaginalwand, neigt daher zu Infiltration vesikovaginaler Septen und befällt auf diesem Wege die Blase. Ureterkompressionen und Hydronephrosen, Hydroureteren und Pyelonephritiden werden dadurch verursacht. Uterus, Urethra und Blase sind öfters von Metastasen betroffen als das Rektum. Fernmetastasen sind bei fortgeschrittener Krankheit vielfach zu beobachten. Die Metastasierung wird hierbei anhand von 15 autopsierten Fällen aus der Literatur beschrieben (nach Hilgers et al 1970):

	Anzahl
Lokale Ausdehnung auf die Blase	9
Hydroureter oder Hydronephrose	8
Pyelonephritis	4

Die Metastasen streuen vorwiegend in die regionalen Lymphknoten, Leber, Lunge und Peritoneum. Weiterhin sind Omentum, Ovarien, Uterus, Ureter, Rektum, Pleura und die Lymphknoten außerhalb des Beckens davon befallen (Reihenfolge entspricht abnehmender Häufigkeit).

Diagnose und Differentialdiagnose:
Diese botryoide Präsentation ist praktisch pathognomonisch für das Rhabdomyosarkom, da bis auf das sehr seltene papilläre Mesonephrosadenom keine andere Krankheit ein ähnliches Bild bietet (Janovski et al 1963). Andere Tumoren wie Carcinome

(Vawter 1965) und squamöse Epitheliome (Pollack et al 1947) sind viel seltener und produzieren Verhärtungen in ihrer Umgebung. Das Rhabdomyosarkom in dieser Lokalisation wird anfangs leicht als benigner Polyp, als Entzündung,wie Vaginitis oder Vulvitis, oder als Zyste diagnostiziert. Biopsien, die hier recht einfach zu entnehmen sind, führen zur richtigen Diagnose (Droegmüller 1970).

Behandlung:
Bis vor kurzem wurde noch, was die chirurgische Behandlung anbetrifft,eine totale Beckenexenteration empfohlen (Hilgers et al 1970).
Mackenzie und seine Mitarbeiter sind der Meinung, daß kombinierte Therapiemaßnahmen die exstirpative Behandlung im Beckenbereich deutlich reduzieren.

Alleinige operative Entfernung des Tumors führt zu einer Überlebensrate in 9% - 35%. Bis zu 84% der Kinder konnte jedoch überleben, wenn man ihnen eine multimodale Behandlung zukommen ließ.

Panhysterektomie und partielle Vaginektomie mit Aussparung von einem Ovar erscheint heutzutage sinnvoll, wenn damit der Tumor hauptsächlich ausgeräumt ist. Anteriore vaginale Tumoren erfordern eine anteriore Exenteration mit der Entfernung der Blase, die selteneren posterioren Tumoren eine hintere Exenteration mit Entfernung des Rektums. Multiple Lymphknotenbiopsien sind angezeigt, da eine prophylaktische Dissektion selten vorgenommen wird. Intensive präoperative Chemotherapie und Radiatio kann in manchen Fällen die Exzision von Blase und Rektum vermeiden. Multidisziplinäre Therapiekontrollen haben auch hier in den letzten Jahren die Überlebenschancen verbessert (Rivard et al 1975, Kumar et al 1976). -

Es existieren nur wenige Berichte, bei denen eine Behandlung des vaginalen Rhabdomyosarkomes unter Konservierung des Genitaltraktes durchgeführt wurde. Flamant 1979 gelang dies unter Einsatz der Radiumbehandlung. Folgendes Therapieprotokoll wurde aufgestellt:

1. Primäre Chemotherapie um das Tumorvolumen zu verringern und die Radiumbehandlung zu ermöglichen.

2. Radiumtherapie (Interstitielle Implantation von Ir^{92})

3. Aufrechterhaltung der Chemotherapie, um Mikrometastasen auszulöschen.

Vorteile dieser Behandlung:

1. Es besteht eine kontinuierliche Bestrahlung auf einen begrenzten Tumorbereich.

2. Eine hohe Dosis kann dem Tumor zukommen und die Nachbargewebe werden besser ausgespart als bei externer Bestrahlung.

Eine Indikation für dieses schonende Vorgehen besteht jedoch nur bei lokalisierten Sarkomen mit lediglich oberflächlicher Infiltration.

2.1.2 Uterus

Das Rhabdomyosarkom des Uterus ist sehr viel seltener als das der Vagina.Es gleicht ihm symptomatisch,mikroskopisch und makroskopisch. Ähnlich sind daher die therapeutischen Maßnahmen.

2.1.3 Vulva und Perineum

Rhabdomyosarkome dieser Lokalisation präsentieren sich durch eine oberflächliche Masse, die sich so weit ausdehnen kann, daß eine normale Blasen-Darmfunktion nicht mehr möglich ist. Geschwülste dieser Art sind in manchen Fällen schon bei der Geburt vorhanden.
Die sinnvollste Behandlung dieser bösartigen Tumoren liegt in der Kombination von intensiver Chemotherapie und Radiatio. Eine Entfernung des Tumors im Gesunden ist Vorraussetzung zur Heilung. Ragab und Mitarb. 1973 konnten mit einer Strahlendosis von 5000 rad und arteriellen Infusionen mit hohen Dosen an Vincristin zwei ihrer drei Patientinnen heilen.

2.2 Rhabdomyosarkom des männlichen Urogenitaltraktes

2.2.1 Prostata

(Erstbeschreiber 1939 Stafford)

Die Rhabdomyosarkome der Prostata sind klinisch verschieden von denen, die in Blase und Vagina entstehen. Bei Patienten, die an diesem Sarkom erkrankt sind, wurden nur wenige Langzeitüberlebende registriert. Dem Rhabdomyosarkom der Prostata wird eine aggressivere lokale Infiltration und die Neigung zu äußerst frühzeitiger Metastasierung zugeschrieben. Mangelnde oder fehlende Symptome führen außerdem noch zu später Entdeckung der Krankheit. Lokale Infiltration und ausgeprägte Fernmetastasen haben sich meist schon bei Diagnosestellung entwickelt. Kinder mit diesem Sarkom sind durchschnittlich älter als die mit Rhabdomyosarkomen in Blase und Vagina, was die Prognose ebenfalls negativ beeinflußt.

Symptome:
Eine kleine suprapubische bis große, das Becken ausfüllende Masse, die die Blase nach oben verschiebt und die Ureteren anspannt, kann vom Untersucher festgestellt werden. Die Basis der Blase ist infiltriert und eine Ausdehnung in der Submukosa entlang den Ureteren ist zu beobachten. Obstruktionen des urologischen Traktes werden dadurch erzeugt und machen sich in Harnretentionen, Infektionen, Hämaturie und in Inkontinenz bemerkbar.

Untersuchungen:
Ein leeres Cystourethrogramm zeigt eine Distorsion der Urethra, was auf den prostatischen Ursprung des Tumors schließen läßt.

Eine Biopsie wird am besten durch das Perineum vorgenommen, um den Tumor histologisch klassifizieren zu können. Um diesen Tumor frühzeitig zu erfassen, sollte bei allen männlichen Kindern mit einer Harnwegsinfektion eine rektale Untersuchung durchgeführt werden.

Alter:
Ungefähr 50% der Kinder mit diesen Tumoren sind unter 2 Jahren und 75 % davon unter 5 Jahre alt. Keine Altersgruppe ist ausgeschlossen, sogar Frühgeborene können diese Geschwulst aufweisen (Tefft und Jaffe 1973).

Therapie:
Eine vollständige operative Entfernung des Tumors ist vielfach aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums nicht mehr möglich. Heutzutage wird eine radikale Prostatektomie unter Aussparung von weniger befallenen Beckenorganen empfohlen, im Gegensatz zu früheren Maßnahmen wie anteriore oder totale Exenteration des Beckens. Eine intensive, cyclische Chemotherapie ist im Rahmen der multidisziplinären Therapieprotokolle routinemäßig in jedem Stadium indiziert. Kurative und palliative Bestrahlung gehört ebenfalls in das Behandlungsprogramm.

Bei inoperablen Tumoren werden Dosen zwischen 2000 - 4000 rad angewendet, bei regionalem Lymphknotenbefall bis zu 6000 rad in 6 Wochen.

Prognose:
Von allen Rhabdomyosarkomen verschiedener Lokalisationen hat das der Prostata eine der schlechtesten Prognosen. Der histologische Typ wird als besonders aggressiv angesehen.

Die Lokalisation ermöglicht eine symptomarme Ausbreitung und somit eine zu späte Entdeckung des Tumors. Timmons et al 1975 behandelten 16 Kindern mit Rhabdomyosarkomen der Prostata nach multidisziplinärem Therapieschema, von denen nur zwei überlebten. Die Tumoren wiesen Stadium I und II A auf. Nach radikaler Prostatektomie wurden Vincristin , Actinomycin D und Cyclophosphamid angesetzt und mit einer Strahlendosis von 4800 rad kombiniert.

Differentialdiagnose:
Ein prostatischer Abszess ist die einzige benigne Krankheit die diesen Tumor simulieren könnte. Andere prostatische Sarkome, die jedoch sehr viel häufiger bei Erwachsenen auftreten, müssen differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Dies sind Leiomyosarkome, Lymphome, Fibrosarkome, Angiosarkome, Myxosarkome und gemischte Sarkome. Nach Smith und Dehner sind jedoch 30% bis 70% aller Primärsarkome der Prostata bei Kindern Rhabdomyosarkome (1972).

2.2.2 Paratestikulärregion

Den ersten Fall eines Rhabdomyosarkoms in diesem Bereich beschrieb Rokitansky im Jahre 1849. Skelettmuskelsarkome in paratestikulären Strukturen sind ungewöhnlich (Rosas-Uribe 1970). Paratestikuläre Rhabdomyosarkome entstehen oft aus den testikulären Anhängseln, wachsen schnell und maskieren den Ursprungsort.

Alter:
80% dieser Sarkome sind bei Kindern und Adoleszenten zu finden, nur 20% bei Erwachsenen. Eine Häufigkeitsansammlung konnten Jones und Campbell während der Pubertät feststellen. In einer Literaturübersicht jedoch, mit 74 Fällen von Kindern mit paratestikulären Rhabdomyosarkomen waren 64% davon unter 5 Jahre alt. Diese Kinder hatten bessere Überlebenschanchen als ältere (Littmann et al 1972).

Symptome:
Schmerzlose skrotale Schwellungen, die bis zu einem Jahr andauern können, werden meist vom Patienten selbst, oder bei kleinen Kindern von der Mutter, bemerkt. Schmerzen, Fieber oder Miktionsbeschwerden liegen selten vor.

Genese:
Nach Gray und Biorn handelt es sich hierbei um eine Versprengung von myotonem Gewebe entlang des Ductus deferens.

Streuung:
Eine lokale Infiltration dieses meist rasch wachsenden Tumors in das Skrotum, die umgebende Haut bis in die inguinale Region ist charakteristisch. Im Gegensatz zu den Rhabdomyosarkomen anderer Lokalisationen zeigen die der Paratestikulärregion die Tendenz zur Metastasierung in die paraaortalen und pararenalen Lymphknotengruppen (Havers et al 1979). Lymphknotenmetastasen sind bei einem Großteil der Patienten entwickelt (Banowsky et al 1970, Malek et al 1977).
Hämatogen gestreute Metastasen sind nach Williams und Banerge in 30% der Fälle bei Diagnosestellung schon ausgebildet.

Lokalisation:
Eine oberflächliche Lokalisation ermöglicht eine frühzeitige Diagnose , In diesem Zusammenhang ist die Differenzierung von inguinoskrotalen Hernien, Hydrozelen und Spermatozelen von großer Bedeutung (Malek et al 1977).

Untersuchungen:
Röntgenthorax und Knochenmarksbiopsien sind zur Abklärung von Metastasen im Brustkorb und Knochenmark angezeigt. Intravenöse Pyelogramme stellen die paraaortalen Lymphknoten dar und beweisen eine Verschiebung der Nieren und Ureteren. Gallium Abtastungen und Lymphangiographien dienen ebenfalls zum Nachweis von paraaortalen Lymphknotenmetastasen.

Differentialdiagnose:
Fibrosarkome und Leiomyosarkome sind histologisch leicht mit dem Rhabdomyosarkom dieser Lokalisation zu verwechseln, wachsen aber sehr viel langsamer zu auffälligen Tumoren heran. Strangulierte Inguinalhernien und Wilm's Tumoren können ebenfalls Verwirrung stiften. Die Möglichkeit, daß es sich um ein malignes Teratom mit predominanter rhabdomyoblastischer Komponente handelt, kann nicht immer ausgeschlossen werden. (Gowing und Morgan 1964). Weiterhin müssen Tumoren der Testis ausgeschlossen werden, eine Schwellung des Samenstrangs und benigne Skrotalerkrankungen, wie z.B. Fettnekrosen, Hämatome und Hämatocelen.

Behandlung:
Chirurgisch sollte das primäre testikuläre und paratestikuläre Gewebe durch eine Orchiektomie mit hoher Ligatur entfernt werden. Es wird viel darüber diskutiert, ob eine routinemäßige bilaterale, inguinale und retroperitioneale Lymphknotendissektion indiziert ist. Aufgrund der Effektivität adjuvanter Chemotherapie bezüglich mikroskopischer Metastasen besteht die Meinung, daß bei negativen Ergebnissen der Biopsie dieser Eingriff nicht angezeigt ist (Johnson 1975).

Die Bestrahlung des retroperitonealen Lymphabflussgebietes kann bei der häufigen Metastasierung in diese Region eine sinnvolle Erweiterung des Behandlungskonzeptes sein.

Prognose:
Nach Malek und Kelalis haben die nicht invasiven embryonalen Rhabdomyosarkome in diesem Areal im Stadium I A eher einen benignen Charakter. Die Rhabdomyosarkome in fortgeschritteneren Stadien oder vom pleomorphen Typ zeigen deutlich schlechtere Prognosen. Meist folgt der Tod durch disseminierte Metastasierung auf dem Blut- und Lymphweg. Die Mehrzahl der Patienten stirbt innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn (Littmann et al 1972, Goravalingappa et al 1978). Littmann et al veröffentlichten 1972 eine Literaturübersicht mit 74 Fällen von paratestikulären Rhabdomyosarkomen. 64% davon waren Kinder unter 5 Jahren. Diese jüngeren Kinder bewiesen eine bessere Überlebensrate. 67% von ihnen konnten nach einer radikalen Orchiektomie überleben. Die schlechteste Prognose besteht bei Patienten während der Pubertät, wobei, nach Littmann, von 11 Kindern zwischen 11 - 15 Jahren alt, kein Überlebender registriert wurde. Aufgrund dessen wird eine hormonelle Stimulierbarkeit dieses Tumors diskutiert.

2.3 Blase

Das Rhabdomyosarkom der Blase präsentiert ein vielfältiges Bild, das seinen Ursprung in der Obstruktion des urologischen Traktes hat.

Alter und Geschlecht:
Der Tumor tritt bei Jungen häufiger als bei Mädchen auf (Verhältnis 3:2) und wird meist bis zum 4. Lebensjahr diagnostiziert.

Symptome:
Strangurie ist charakteristisch, wenn sich die Blase um den Tumor zusammenzieht. Eine Infektion des urologischen Traktes und Harnretention sind häufig, wohingegen Hämaturie als ungewöhnlich zu betrachten ist (Ragab et al 1973). Dysurie, Polyurie, Pollakisurie, Nykturie, Miktionsbeschwerden und Bauchkrämpfe werden oft von den Patienten angegeben. In vielen Fällen ist dann vom Untersucher ein suprapubischer Tumor tastbar (Williams 1968, Ratzmann 1979).

Genaue Lokalisation:
Das Trigonum und die hintere Blasenwand sind am häufigsten betroffen (Ghazali 1973).

Streuung:
Die Ausbreitung des Rhabdomyosarkomes der Blase erfolgt submukös und später invasiv in umgebende Strukturen (Schreiber und Mellin 1976). Relativ lange ist ein organbegrenztes Wachstum in diesem Hohlorgan zu beobachten. Häufiger als bei anderen Sarkomen des Urogenitaltraktes entwickeln sich hierbei Lungen und Lebermetastasen.

Aetiologie:
Das Rhabdomyosarkom der Harnblase entsteht wahrscheinlich durch eine embryonale Entwicklungsstörung des nephrogenen Gewebes, vor allem im Bereich der Wolffschen Gänge (Schreiber und Mellin 1976).

Untersuchungen:
Die Cystogrammphase des Ausscheidungsurogrammes bekräftigt oft die Diagnose mit läppchenförmigen Füllungsdefekten. Die Darstellung der Ureteren zeigen eine Erweiterung des Trigonums. Endoskopien geben Einblicke auf die perlgraue Geschwulst. Biopsien mit dem Kinderresektoskop sind nicht schwierig und bestätigen histologisch die Diagnose. Man darf sich jedoch keinesfalls dem Tumor suprapubisch nähern, da man sonst eine Streuung entlang dieses Weges provoziert. Eine Doppelkontrastzystographie gibt Aufschluß über die Tumoroberfläche (Ratzmann und Mitarb. 1979).

Behandlung:
In der Literatur von 1940 bis 1974 kann eine Überlebensrate bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen der Blase von 18,5% berechnet werden. Die Behandlung bestand meist in partieller oder vollständiger Zystektomie alleine. Die Mortalität bei der Behandlung mittels partieller Zystektomie beträgt annähernd 100%, wie die Statistik von Henry 1946 beweist. Deshalb liegt heute eine Forderung nach eher radikaler Zystektomie bei der Behandlung dieses Sarkomes vor (Bodian 1964, Förster 1970, Jones und Obermann 1964, Ratzmann 1979). Aus Literaturangaben können bei totaler Zystektomie in 50% der Fälle rezidivfreie Verläufe beobachtet werden.

Exenterationen sind aufgrund der seltenen Invasion des Rektums nicht indiziert. Lymphknoten sollten beobachtet, jedoch nicht prophylaktisch exzidiert werden. Das organbegrenzte Wachstum in der Harnblase unterstreicht die Indikation auch zu späten radikalen Eingriffen (Johnson 1975).

Zusammenfassend ist zu bemerken:
1. Die klare Indikation zur totalen Zystektomie ergibt sich aus der Lokalisation des Rhabdomyosarkomes im Trigonum und Blasenhalsbereich.

2. Die Anwendung der totalen Zystektomie ermöglicht eine Dauerheilung in 50% der Fälle.

3. Frühzeitige Operation verbessert die Überlebenschance, garantiert jedoch nicht das Ausbleiben lokaler Rezidive oder generalisierter Geschwulstausbreitung mit letalem Ausgang.

4. Der Einsatz intensiver zyklischer Polychemotherapie hilft diese Generalisation zu vermeiden.

5. Ultraradikale Operationen haben sich im allgemeinen nicht durchgesetzt.

6. Im Gegensatz zu anderen Organlokalisationen (Orbita) sind Rhabdomyosarkome der Blase durch alleinige Strahlenbehandlung nicht zu beherrschen.

7. Sie müssen als mittelmäßig strahlensensibel eingeschätzt werden.

8. Radikale Exzisionen verbunden mit Radiatio und intensiver Chemotherapie haben die beste Aussicht eine Heilung zu erzielen (Ratzmann 1979, Jones und Campbell, Johnson 1975).

Prognose:
Ghazali hat festgestellt, daß ausgesprochen exophytische, botryoide Rhabdomyosarkome eine deutlich bessere Prognose darstellen, als die nicht botryoiden, embryonalen Rhabdomyosarkome.

Differentialdiagnose:
Die klinsichen Symptome dieses Sarkomes imitieren oft eine gewöhnliche Zystitis oder Urolithiasis. Benigne Blasentumoren wie Häangiome, Neurofibrome, Papillome, Polypen und Myxome müssen abgeklärt werden.

2.4 Rhabdomyosarkom der Gallengänge

Diese Art eines Rhabdomyosarkomes ist sehr selten und wurde erstmals durch Wilks und Moxon 1975 beschrieben. Davis und Mitarb. 1969 sind der Meinung, daß es sich hierbei um das häufigste Neoplasma der Gallengänge im Kindesalter handelt.

Lokalisation, Alter und Geschlecht:
Am häufigsten nimmt dieses Sarkom seinen Ursprung im Ductus Choledochus, ferner sind die gemeinsamen Gallengänge und der Ductus hepaticus vielfach befallen. (Isaacson 1978). Die Kinder mit dieser Krankheit sind meist zwischen 2 bis 6 Jahre alt, mit einem Häufigkeitsgipfel bei 4 Jahren.

Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes hat Davis und Mitarb. feststellen können. Akers und Needham 1971 teilen diese Erfahrungen nicht, da ihre Literaturübersicht, in welcher 24 Fälle dieser Krankheit von 1875 bis 1971 gesammelt wurden, eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter ergibt.

Symptome:
Das embryonale Rhabdomysarkom der Gallengänge ist ein Tumor mesodermalen Ursprunges und ist charakterisiert durch das Wachstum großer polypoider Massen (Ackermann und Rosai 1974).

Das Bild wird von Fieber, Bauchschmerzen, Gelbsucht und einer palpablen Masse im rechten Oberbauch bestimmt. Aszites, Abmagerung und Lethargie sind dann die Folgen. Initial wird in fast allen Fällen eine Hepatitis diagnostiziert. Doch der Obstruktionssikterus und die schnell wachsende Masse zwingen zur Lapratomie, welche dann auf ein Neoplasma hinweist.

Untersuchungen:
Leberfunktionstests und Leberbiopsien fallen gewöhnlich normal aus. Ein Cholecystogramm und ein intravenöses Cholangiogramm demonstrieren die Gallenobstruktion und skizzieren polypoide Füllungsdefekte. Eine Kontrastmahlzeit zeigt bei extraluminalen Tumoren eine Eindellung der Duodenalwand (Cammon et al 1979).

Pathologie:
Der Tumor präsentiert sich meist als gelbes, glänzendes, gelatinöses, traubenförmiges und polypoides Gewächs, als Sarkoma botryoides (David 1969). Die polypoide Masse neigt zu Hämmorrhagien und Nekrosen, ebenso kann der befallene Ductus rupturieren.

Differentialdiagnose:
Der Ikterus als frühes Zeichen dieses Tumors, kann im Kindesalter außer bei Hepatitis noch bei Choledochuscysten, Cholelithiasis und Hydatidcysten auffallen. Maligne Primärtumoren der Leber müssen ausgeschlossen werden. Ebenso können Hamartome, entzündliche Polypen und Lipome die Gallengänge verlegen und zu ähnlichen Symptomen führen.

Streuung:
Nur bei progressiver Krankheit sind Infiltrationen innerhalb der Ductuswände aufwärts in Leber und Pankreas zu beobachten. Fernmetastasen in Knochen oder Lunge sind ebenfalls nur selten entwickelt (Kissane 1969). Lymphknotenmetastasen sind als ungewöhnlich zu betrachten.

Behandlung:
Eine möglichst weitreichende Tumorexzision sollte durchgeführt werden und eine Gallendrainage errichtet werden. Aggressive zyclische Polychemotherapie mit anschließender Radiatio zeigen die besten Erfolge (Donaldson 1973). Akers und Needham 1971 sammelten 24 Fälle von Kindern aus der Literatur und beschrieben ferner einen eigenen Patienten, der 3,5 Jahre nach subtotaler Excision und anschliessender Radiatio mit Chemotherapie ohne Krankheitsanzeichen, bis dahin der einzige Überlebende zu sein scheint.

Prognose:
Trotz intensiver Behandlung tritt meist nach ungefähr 6 Monaten der Tod durch rezidivierende Obstruktion der Gallengänge ein (Majmudar et al 1976).

2.5 Seltenere Lokalisationen des Rhabdomyosarkomes

Retroperitoneum:
Rhabdomyosarkome, die hier entstehen, erreichen erstaunliche Ausmaße bis sie Beschwerden erzeugen und so zur Diagnosestellung zwingen. Intestinale Symptome und urogenitale Obstriktionen weisen dann auf einen abdominalen Tumor in hohem Stadium hin.

Herz:
Cardiale Rhabdomyosarkome sind vorwiegend bei Erwachsenen zu diagnostizieren und meist vom pleomorphen Typ. Davon treten 80% intramural und 20% polypoid intracavitär als embryonale Rhabdomyosarkome auf. Engle und Mitarb. beschrieben jedoch 1962 ein Sarkom dieser Art bei einem 4 Monate alten Kind. Die Symptome sind gekennzeichnet durch Leitungsstörungen, Herzinsuffizienz und pulmo-kardiale Auffälligkeiten.

Perianale Region
Berichte über embryonale botryoide Rhabdomyosarkome in diesem Areal wurden 1976 von Sroumi, Donaldson, Chatten und Koblenzer veröffentlicht.

Lunge:
In einer kongentialen Zyste der Lunge konnte ein kleines embryonales Rhabdomyosarkom bei einem 18 Monate alten Kind dargestellt werden (Ueda et al 1977).

Niere:
Lediglich 7 Fälle von hochmalignen, embryonalen Rhabdomyosarkomen konnte Kotechma 1977 in einer Literaturübersicht registrieren. Kinder sind von diesem Tumor sehr selten befallen (Bennington und Beckwith 1975).

Brust:
Barnes und Pietruszka 1978 erfaßten ein Rhabdomyosarkom, das sich innerhalb eines Cystosarkomes der Mamma entwickelte.

Bronchus:
Von Schiller und Kilmann sind bis 1971 insgesamt 10 Fälle von Rhabdomyosarkomen des Bronchus aus der Literatur gesammelt worden. Atelektasen machen auf den Tumor aufmerksam, der dann bei einer Bronchoskopie biopsiert werden kann.

Enddarm:
Anus, Sigmoid, Rektum und perianale Region sind vereinzelt von Rhabdomyosarkomen befallen (Bacon et al 1974). 9 Fälle dieser Krankheit sind in der Literatur beschrieben, wobei es sich hier nur um Erwachsene handelt.

3. Rhabdomyosarkom der Extremitäten

Das Rhabdomyosarkom tritt recht selten an den Extremitäten auf und macht nur einen geringen Prozentsatz aller Rhabdomyosarkome im Kindesalter aus.

Von 84 Fällen, die Heyn und seine Mitarbeiter 1974 beschrieben, waren 14 an den Extremitäten zu finden (17%).

Von 1950 bis 1970 wurden am M.D. Anderson Hospital in Texas 69 Fälle von Kindern mit Rhabdomyosarkomen gesammelt, wobei 16 in den Extremitäten lokalisiert waren (15%).

Das Rhabdomyosarkom der Extremitäten tritt jedoch sehr viel häufiger bei Adoleszenten und Erwachsenen auf. Bei diesem Tumor handelt es sich dann seltener um die juvenile, embryonale Form des Sarkoms, sondern viel eher um die erwachsene, pleomorphe Form.

Bei 23 Patienten mit Rhabdomyosarkomen, deren Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose 50 Jahre betrug, wiesen 20 einen Tumor der Extremitäten auf, wobei die unteren Extremitäten eher befallen sind (untere: 14 Patienten, obere: 6 Patienten) (Phelan und Juardo 1962).

Symptome:
Eine Schwellung, manchmal nach lokalen Traumen, ist oft das erste Zeichen dieses weit infiltrierenden Tumors. Da meist noch keine Schmerzen bestehen, wird dieser Befund vielfach von Eltern und Arzt ignoriert, bis eine progressive Vergrösserung zur Biopsie und Diagnosestellung zwingt.

Makroskopie und Mikroskopie:
Ist ein oberflächlich liegender Muskel betroffen, so ist das Sarkom als fest und solide beschrieben worden und zeigt weniger Tumornekrosen und Hämorrhagien als das der tiefer liegenden Muskeln. Histologisch ist in dieser Lokalisation der pleomorphe Typ des Rhabdomyosarkoms zahlreicher.

Streuung:
Der Tumor streut entlang von Faszien, Muskelfasern und -bündeln. Dies wird dadurch begründet, daß anhand der Kontrakturen der umliegenden Muskulatur, Tumorzellen die sich aus dem Zellverband gelöst haben, entlang von Faszien und Muskelbündeln transportiert werden (Pack et al 1952).

Differentialdiagnose:
Der Tumor mag trotz seiner hohen Malignität benigne Tumoren wie Fibrome und Lipome simulieren, ebenso wie akute Entzündungen bis hin zum akuten Abszeß.

Behandlung:
Chirurgie:
Eine Amputation oder eine sehr weite lokale Resektion des ganzen Muskels oder der Muskelgruppe vom Ursprung bis zum Ansatz sind dann erforderlich, wenn bei alleiniger chirurgischer Behandlung Rezidive vermieden werden sollen.

Eher konservative chirurgische Maßnahmen, mit dem Ziel den groben Umfang des Tumors zu entfernen und anschliessender Radiatio mit intensiver cyclischer Chemotherapie, werden heute der radikalen, alleinigen chirurgischen Behandlung vorgezogen (Ghavimi et al). Diese Kombinationstherapie vermeidet in vielen Fällen eine Amputation.

Radiatio:
Der gesamte Muskel muß in toto bestrahlt werden. Die Dosis sollte 4000 - 5000 rad nicht unterschreiten (in 4 - 5 Wochen), wobei eine Erhöhung um 1000 - 1500 rad bei gleichbleibender wöchtenlichen Rate bei Residualfoci angezeigt ist. Wachstumsstörungen und Deformierungen der hier mit einbezogenen Knochen werden vielfach dadurch hervorgerufen.

Metastasenbildung:
4000 bis 4500 rad können bei Knochenmetastasen und kleinen Lungenmetastasen gegeben werden, bei Leberfoci sind 3000 - 4500 rad nötig. Die chirurgische Entfernung von isolierten Leber- und Lungenmetastasen sollte bei nicht disseminierter Krankheit in Betracht gezogen werden.

Nach der Primärtherapie:
Patienten die nach aggressiver, multimodaler Therapie entfernt Metastasen entwickeln, können mit erneuter Kombinationstherapie mit anderen Agentien behandelt werden.

Sind multiple Metastasen vorhanden so erhält der Patient palliative Radiatio und Chemotherapie. Bei umschriebenen Metastasen kann mit erneuter Radiatio und Operation begonnen werden.

Chemotherapie:
Es empfehlen sich neuere Kombinationsschemata wie VAC-Tripel, T_2-Protokoll etc. (D'Angio und Evans 1975).

IV Schlußwort

Vor Einführung einer adjuvanten Chemotherapie war die Behandlung des embryonalen Rhabdomyosarkoms im Kindesalter wenig erfolgversprechend. Operationen und/oder Bestrahlung bei Patienten mit nur teilresizierbarem oder metastasierendem Tumor führten in aller Regel zu einem fatalen Ausgang. Auch heute wird ein rezidivfreies Überleben von Patienten mit Rhabdomyosarkomen zugegebenermaßen von zahlreichen Faktoren beeinflußt, wie Ausbreitungsstadium, Sitz des Tumors und histologischem Typ der Geschwulst. Dennoch haben sich in den letzten Jahren derartige Fortschritte bei der Behandlung des Rhabdomyosarkoms im Kindesalter ergeben, daß realistisch von Verbesserung der Überlebenszeiten und sogar Heilung gesprochen werden kann, ohne daß in vielen Fällen verstümmelnde operative Techniken nötig sind. Da hierbei die Frühdiagnose die entscheidende Rolle spielt, ist es angebracht den praktisch tätigen Arzt mit den Frühsymptomen der Erkrankung bekannt zu machen und über die jüngste Entwicklung bei dem therapeutischen Vorgehen zu unterrichten.

V Kurze Fallbeschreibung des eigenen Patientenkollektives

IV Tabellarische Verläufe bei den Kindern mit Rhabdomyosarkom

S.N. (weiblich, 20 Monate)

Diagnose: Sarkoma botryoides der Vagina.

Anamnese und Befund:
Die Mutter bemerkte beim Trockenlegen des Kindes Blut in der Windel und fand ein dunkelrotes Gebilde in der Scheide, das sich nach innen verschieben ließ (31.12.71). Der am selben Tag abgedrehte Polyp ergab histologisch ein Sarkoma botryoides. Bei dem sonst unauffälligen 20 Monate alten Mädchen fand sich noch ein 0,5 cm großer inguinaler Lymphknoten.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die Röntgenaufnahmen ergaben keinen Hinweis auf Metastasen. Mit der cytostatischen Therapie wurde sofort begonnen. Es wurden V, A und Cyc in folgender Reihenfolge und Dosierung eingesetzt:

Vincristin	2,0 mg/m²/Woche/i.v.
Actinomycin D	0,015 mg/kg/Tag x 5 Tage
Cyclophosphamid	2,5 mg/kg/Tag

Dies entspricht dem Schema A des Protokolls der Intergroup Rhabdomysarcoma Study.

Am 31. 1. 1972 erfolgte dann die operative Entfernung des Sarkoms. Aufgrund der Ausdehnung des Tumors mussten der Uterus und das obere Drittel der Vagina entfernt werden. Der postoperative Verlauf war komplikationslos bei primärer Wundheilung. Während der cytostatischen Therapie kam es aufgrund einer Vincristin-Neuropathie zum Verschwinden des PSR und ASR und somit zur vorrübergehenden Gangunsicherheit des Kindes . Andere Komplikationen traten nicht auf. Die weitere Behandlung erfolgte ambulant. Unter regelmäßiger Blutbildkontrolle, Gewichtskontrolle und internistischer Untersuchung fand das Chemotherapieprotokoll regelmäßig seine Anwendung und konnte am 17. 12. 1973 beendet werden, ohne daß sich Hinweise auf ein lokales Rezidiv oder Metastasen ergeben hatten. Das Kind ist nun gut 10 Jahre nach Diagnosestellung am Leben.

W.C. (männlich, 32 Monate)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom von der Harnblasenwand ausgehend.

Anamnese und Befund:
Die Mutter beklagte Fieber, Bauchschmerzen und schwarze Stühle bei ihrem Kind. Bei der stationären Aufnahme (5. 6. 72) fand sich ein hochfieberndes Kind mit bretthart gespanntem, stark druckdolentem Unterbauch. Ferner fiel eine leichte Phimose und ein rechtsseitiger Leistenhoden auf. Bei der Palpation des Abdomens zeigte sich eine kindskopfgroße Resistenz im rechten Mittel- und Unterbauch
Ein Infusionsurogramm zeigte eine mäßige Erweiterung des rechten Nierenbeckens und eine Weitstellung des Harnleiters oberhalb des Beckenkammes. Daraufhin wurde das Kind lapratomiert (8. 6. 72) und der intraabdominelle Tumor im rechten Mittel- und Unterbauch wahrscheinlich vollständig entfernt. Die histologische Diagnose ergab ein embryonales Rhabdomyosarkom.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die Wunde heilte primär und der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos. Die cytostatische Therapie wurde am 13. 6. 72 begonnen und beinhaltete wöchentliche Injektionen von Vincristin und Cyclophosphamid für 12 Wochen im Wechsel. Die Nachbehandlung bestand in der Gabe von Cyclophosphamid für 2 Jahre und der Gabe von Vincristin wöchentlich für 6 Wochen.

Während der Cytostatikatherapie kam es bei dem Kind zu Durchfällen, Schleimhautulcera und einer Peribronchitis. Wegen Veränderungen der Mundschleimhaut mußte die Cytostatikatherapie gelegentlich ausgesetzt werden.

Bei einer Wiedervorstellung (12. 4. 73) berichteten die Eltern, daß das Kind appetitlos, blaß und müde sei und über Schmerzen in Bauch und Rücken klage. Das Gewicht hatte trotz minimalem Essen zugenommen. Das i.v.-Urogramm zeigte eine subtotale Kompression des rechten Ureters mit Hydronephrose und die darauffolgende Probelaparetomie ein vom Tumor vollkommen ausgemauertes kleines Becken mit Metastasen im großen Netz, Leber und Peritoneum. Weiterhin hatte die Vorwölbung des Abdomen und die Resistenz im Unterbauch zugenommen.

Das Kind verstarb an seinem progressiv wachsenden Tumor.

R.G. (weiblich, 8 1/2 Jahre)

Diagnose: Embryonales Sarkom im Bereich der linken Schulter

Anamnese und Befund:
Seit dem 26. 4. 1973 wurde eine leichte, druckdolente Schwellung im Bereich der linken Schulter festgestellt. Im weiteren Verlauf nahm die Schwellung zu und es stellte sich Appetitlosigkeit, Mattigkeitsgefühl und starker Bewegungsschmerz ein.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Am 9. 5. 1973 wurde eine Teilexstirpation des Tumors vorgenommen. Es handelte sich um einen etwa mandaringroßen Tumor, welcher vom Oberrand des linken Schulterblattes ausging und weit in die Umgebung infiltrativ eingebrochen war. Lokal bestand Inoperabilität. Es wurde lediglich ein großer Teil des Tumors palliativ exstirpiert und der Rest in situ belassen. Eine Chemotherapie mit den Substanzen Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid wurde eingeleitet. Hierbei kam es in den panzytopenischen Phasen zu Fieber bis über 39°C, was zur stationären Aufnahme führte. Die Chemotherapie konnte trotz einiger Unterbrechungen durchgeführt werden und die Patientin ist seit mehr als 8 Jahren krankheitsfrei.

G.B. (weiblich, 7,3 Jahre)

Diagnose: Alveoläres Rhabdomyosarkom das Nasopharynx

Anamnese und Befund:
Nach Angaben der Mutter litt das Kind unter ständigen Kopfschmerzen, behinderter Nasenatmung und Sehstörungen (seit Dez. 75). Zahnschmerzen im Bereich des rechten Oberkiefers sprachen nicht auf konservative Behandlung an. Ohrenschmerzen, sowie behinderte Nasenatmung waren ebenfalls ohne Ansprechen auf eine konservative Otitis-Behandlung (Jan. 1976). Eine Sinusitis maxillaris erwies sich als therapieresistent. Eine Adenotomie (30. 3. 76) ergab makroskopisch einen normalen Befund. Seit April 1976 beklagte die Mutter Gewichtsverlust, Appetitmangel, Blässe, Fieber und aggressives Verhalten bei ihrem Kind. Ferner litt das Mädchen unter starken Kopfschmerzen, starkem Schwitzen sowie unter Sehstörungen (Doppelbilder). Bei der Untersuchung konnte eine Wangenschwellung mit Hypomimie der rechten Gesichtshälfte, eine Lidspaltenerweiterung rechts bei leichter Protrusio bulbi rechts, eine pathologische Geruchsprüfung, eine amaurotische Pupillenstarre rechts mit Visusverlust, sowie fehlender Würgereflex und Abweichen von Uvula und weichem Gaumen nach links festgestellt werden. Beim Herausstrecken wich die Zunge nach rechts ab.

Die Röntgenaufnahmen zeigten eine Sinusitis maxillaris rechts, wobei neben einer Keilbeinverschattung rechts die Destruktion der Sella von vorn und distal her sowie Knochendestruktionen im Bereich der distalen vorderen Schädelgrube deutlich wurde. Rechts zeigte sich eine vestibulare Untererregbarkeit sowie Schalleitungsstörungen und fehlender Stapediusreflex bei Beschallung von rechts.

Eine Probeexzision aus dem rechten cranialen Nasebereich ergab einen dringenden Tumorverdacht (29. 4. 76). Das Ausräumen des Siebbeinlabyrinthes rechts mit Darstellung der Keilbeinhöhle führte nach histologischer Auswertung des Materials zur Diagnose eines alveolären Rhabdomyosarkoms mit embryonalen Anteilen. Ein Anhalt für Metastasierung bestand nicht.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Eine zytostatische Therapie mit Cyclophosphamid, Actinomycin und Vincristin (Schema D des Therapieprotokolls für embryonale Rhabdomyosarkome) wurde eingeleitet. 9 Tage nach Beginn der zytostatischen Therapie trat eine Pancytopenie mit Fieber und heftigen Durchfällen auf, rectal konnten ausgeprägte Ulcera festgestellt werden. Präfinal stellte sich eine Pneumonie in Verbindung mit einem Schockzustand ein, der durch konservative Therapie nicht zu beherrschen war. Am 17. 6. 1976 verstarb die Patientin unter dem Zeichen des terminalen Herz-Kreislaufversagen.

G.D. (männlich 1,8 Jahre)

Diagnose: Embryonales Sarkom im Bereich der rechten Skapula

Anamnese und Befund:
Im Bereich der rechten Skapula wurde eine suprascapuläre Weichteilschwellung von fester Konsistenz über dem ganzen Knochen ohne scharfe Begrenzung getastet. Die subscapuläre Schwellung führte zur Scapula alata.

Es wurde dann eine Tumorexstirpation unter Mitnahme der axillären Lymphknoten durchgeführt (7. 6. 74). Es handelte sich um einen etwa kleinfaustgroßen Tumor unterhalb und hinter dem rechten Schulterblatt der mit der Schulterblattmuskulatur verbacken war. Einige Lymphknoten der rechten Axilla waren deutlich vergrößert und wurden entfernt. Es gelang den Tumor makroskopisch total zu exstirpieren. Histologisch waren jedoch keine Lymphknotenmetastasen im Bereich der Axilla nachzuweisen.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die weitere Behandlung bestand in einer Bestrahlung des Tumorgebietes unter Einbeziehung der Axilla mit einer Gesamtdosis von 3000 rad. Ferner wurde eine Chemotherapie nach dem Protokoll A des SIOP-Protokolls durchgeführt. Dieses Protokoll beinhaltet die Substanzen Actinomycin D, Vincristin und Cyclophosphamid. Die Chemotherapie war am 17. 5. 76 beendet. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Anfang 1976 trat exakt im Bereich der Operationsnarbe ein braun-schwarz gefärbter Naevus auf, wobei histologisch nach einer Exzision (22. 9. 76) zunächst ein Melanom diagnostiziert wurde. Nach nochmaliger Überprüfung setzte sich die Diagnose eines benignen, juvenilen Melanomes durch. Im März 1980 wurde ein Knoten in der rechten Axilla entdeckt. Nach dem Bericht der Mutter wurde dieser am 29. 5. 80 operativ entfernt und sei nicht bösartiger Natur gewesen. Weitere Komplikationen sind nicht bekannt.
Das Kind ist 7 Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben.

O.M. (männlich, 3 Monate)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom des Oberkiefers.

Anamnese und Befund:
Das Kind wurde am 19. 3. 1974 wegen eines seit der Geburt bestehenden nasolabial gelegenen Tumors in der Klinik vorgestellt. Es handelte sich um einen gut entwickelten und sonst gesunden Säugling.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Eine Wangen- und Oberkieferteilresektion sowie eine partielle Resektion des Augenbodens wurde durchgeführt. Die histologische Diagnose bereitete Schwierigkeiten. Es konnte jedoch, obwohl der Tumor einem Neurofibrosarkom sehr ähnlich war, ein embryonales Rhabdomyosarkom diagnostiziert werden.

Am 25. 11. 74 wurde dann mit der Chemotherapie nach dem Protokoll A des SIOP-Protokolls begonnen, welches die Substanzen Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid beinhaltet. Die Behandlung ist von dem Kind gut vertragen worden. Insbesondere trat keine Leukopenie auf.
Am 25. 10. 76 war die Chemotherapie beendet, und das Kind war ununterbrochen in anhaltender Remission.
Die wünschenswerte Nachbestrahlung wurde wegen der Lage des Tumors und des Alters des Patienten nicht durchgeführt.

Später (Mai 1978) wurde dann eine plastische Deckung mit Bauchaut-Schwenklappen vorgenommen. Rezidive oder Metastasierungen wurden nicht bekannt und das Kind ist nun 7,5 Jahre nach Diagnosestellung ohne Krankheitsanzeichen am Leben.

K.C. (weiblich, 6 Jahre)

Diagnose: Embryonales Sarkom mit intraduralem extracerebralem Wachstum.

Anamnese und Befund:
Bei dem bisher normal entwickelten Kind fiel ein Juckreiz und eine Rötung des rechten Auges auf (Februar 1976). Kurz darauf stellte sich eine Augenlähmung und eine beidseitige Schwellung ein. Die Abducensparese konnte bei einem stationären Krankenhausaufenthalt nicht abgeklärt werden. Mitte Mai schwoll die rechte Halsseite an und es kam zu hohem Fieber (39°C). Bei dem Kind mußte eine komplette Ophthalmoplegie des rechten Auges festgestellt werden mit beiderseits deutlichen Lymphknotenschwellungen (z.T. verbacken). Ein Ausfall des rechten Facialis und fragliche Sensibilitätsstörungen wurden bemerkt, ebenso wie eine leichte Fallneigung nach links beim Seitwärtsspringen.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Bei den Untersuchungen zeigte sich neben der Ophtalmoplegia intera et externa eine leichte Protrusio bulbi und eine Hautexkoreation am Unterlid, bei der Audiometrie eine Schalleitungsschwerhörigkeit und bei der Lumbalpunktion einen erhöhten Druck und erhöhtes Eiweiß. Die Lymphknotenbiopsie der linken Halsseite ergab Lymphknotenmetastasen

eines malignen Tumors seminomartiger Struktur (29.7.76). Eine Carotisangiographie wies auf einen ausgedehnten intracraniellen basalen Prozeß hin (5.8). Bei der neurochirurgischen Operation fand man einen stark vaskularisierten gut pflaumengroßen, extracerebral, intradural gelegenen Tumor, der die gesamte mittlere Schädelgrube ausfüllte und bis zur Mittellinie ging. Ein flacher Tumorrest mußte auf dem Sinus cavernosus belassen werden. Carotis interna, der Circulus Willisii, Sinus cavernosus und das Foramen ovale waren vom Tumor befallen. Histologisch standen dem embryonalen Sarkom ein völlig undifferenziertes Neuroblastom und ein seminoartiges Pinealom (Germinom) gegenüber. Eine postoperative Chemotherapie mit den Substanzen Vincristin, Actinomycin D, Cyclophosphamid und Adriamycin D (Schema F des Chemotherapieprotokolls für embryonale Sarkome) wurde begonnen. Eine Wundinfektion komplizierte sich aufgrund dieser Therapie. Es kam zum Fieberanstieg (40°C) und zum Abfall der Leukocyten. Unter der Therapie waren die Lymphknoten am Hals völlig zurückgegangen. Eine Strahlenbehandlung mit einer Herddosis von 4000 rad (Kobalt 60 - Gammastrahlen, vom 3. 11. 76 - 10. 12. 76) wurde gut toleriert. Bei den ambulanten Kontrollen befand sich die Patientin in gutem Zustand. Die insgesamt gut tolerierte Chemotherapie konnte am 9. 7. 1978 beendet werden. Während der letzten Cyclen kam es regelmäßig zur Pancytopenie, die durch Bluttransfusionen korrigiert werden mußte. Hinweise auf Metastasen oder lokale Rezidive bestanden nicht. Das Kind ist nun seit Diagnosestellung 5 Jahre ohne Rezidiv.

H.M. (weiblich, 11 Jahre)

Diagnose: Embryonales Sarkom bei C 6/7 mit Querschnittslähmung und Bronchopneumonie.

Anamnese und Befund:
2 Monate lang zeigten sich Schmerzen im rechten Oberarm, die sich allmählich auf den Unterarm ausdehnten und an Intensität zunahmen. In den letzten 2 Wochen trat eine deutliche Verschlechterung ein. Mit Zunahme von Parästhesien kam es zu einer fortschreitenden Lähmung der rechten Hand.

Nach 2 Tagen völliger Radialisparese kam ein fieberhafter Infekt im Bereich der Luftwege dazu und es erfolgte eine stationäre Aufnahme des Mädchens (29.12.72).

Es zeigte sich bei dem 11 Jahre alten Kind eine Horner'sche Trias rechts, eine weißlich belegte Zunge, der Rachenring war gerötet, die Uvula nach rechts verzogen und die Trommelfelle leicht gerötet. Klopfschalldämpfung, abgeschwächtes Atemgeräusch und bronchitische Geräusche wurden in der rechten Lunge deutlich. Die rechte Clavikulagrube war verstrichen und Schwellungen an der rechten Halsseite festzustellen. Es war die aktive Beweglichkeit des rechten Armes stark eingeschränkt und dort keine Reflexe auslösbar. Im Röntgenbild stellte sich ein Prozeß im Bereich der rechten Halswirbelsäule mit Knochendestruktion des 6. HWK dar. Rechtes Zwerchfell weitgehend gelähmt.

Ein Excidat der rechten Halsseite sicherte die Diagnose eines embryonalen Sarkoms.

Verlauf und Therapie:
Am 3. 1. traten bei der Patientin plötzlich die typischen Zeichen einer schlaffen Querschnittslähmung ab C 6/7 mit Blasen- und Sphincter ani Lähmung auf - lediglich der linke Arm war noch etwas bewegbar. Die Myelographie wie auch operative Maßnahmen schienen in Anbetracht des sehr weit fortgeschrittenen Tumors und der Knochenzerstörung nicht sinnvoll, zumal mit einer Rückbildung der Lähmung nicht zu rechnen war. Die Antibiotikatherapie wurde abgesetzt, um dem Mädchen den qualvollen Tod durch Atemlähmung bei vollem Bewußtsein zu ersparen.

S.K. (weiblich, 5 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom (Sarkoma botryoides) der Harnblase.

Anamnese und Symptome:
Die Schwangerschaft des Kindes war durch Blutungen in Mens VII kompliziert, die Geburt erfolgte 4 Wochen vor dem errechneten Termin (Gewicht: 2040 g). Das Kind zeigte während des ersten Lebensjahres seitenungleiche Reflexe und später dann Sprachstörungen. 1976 wurde eine Schieloperation und eine Adenotomie durchgeführt.

Die Mutter hatte ein kleines Schleimhautpartikel im äußeren Genital des Kindes gefunden. Eine Makrohämaturie zwang dann zur stationären Aufnahme. Bereits bei der histologischen Untersuchung dieses Partikels wurde ein embryonales Rhabdomyosarkom diagnostizert.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Das i.v.-Pyelogramm zeigte eine Kontrastmittelaussparung im Bereich des Blasenbodens. Eine während einer Cystokopie entnommene PE bestätigte den histologischen Befund. Es wurde dann eine Cystektomie mit beidseitiger Ureterostomie durchgeführt (17.3.77). Es fand sich dabei ein Sarkoma botryoides der Harnblase mit vorwiegender Ausbreitung im Bereich der rechten Blasenwand und Überschreitung der Blasenmuskulatur sowie Infiltration des perivesikulären Gewebes. Der postoperative Verlauf komplizierte sich durch Fieber ohne Erregernachweis.

Noch am Tag der Operation wurde mit dem T_2-Protokoll begonnen (im Text erläutert) und am 5. postoperativen Tag die Bestrahlung (vom 22. 3. 77 - 22. 4. 77) mit einer Gesamtdosis von 3000 rad angefangen (Kobalt 60). Während der cytostatischen Therapie kam es mehrfach zur Anämie und später auch zur Leukopenie, was Blutinfusionen erforderlich machte. In beiden Leisten waren leicht vergrößerte Lymphknoten zu tasten, es gab jedoch keinen Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasen. Die Chemotherapie fand protokollgemäß ohne Komplikationen ihre Anwendung und wurde am 2. 8. 1978 beendet. Der AZ des Mädchens hatte sich verbessert und das periphere Blutbild normalisiert. Hinweise auf Rezidive oder Metastasen sind nach mehr als 4 Jahre nach Diagnosestellung nicht vorhanden.

C.M. (männlich, 4,3 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom der rechten Orbita.

Anamnese und Symptome:
Der Mutter war 4 Wochen vor der stationären Aufnahme eine Schwellung des rechten Auges aufgefallen. Der gut entwickelte Junge zeigte bis auf den Lokalbefund keine pathologischen Befunde.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Lokalbefund: Am rechten unteren Orbitarand befand sich ein etwa pflaumengroßer derber Tumor, der zur Deviation des rechten Auges nach nasal und oben geführt hat. Das Computer-Tomogramm des Schädels (4.1.78) wies einen raumfordernden Prozess der rechten Orbita nach, welcher möglicherweise vom rechten M. rectus lat. ausging. Weitere Röntgenuntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf Metastasen. Am 5. 1. wurde eine Probebiopsie aus dem Tumorbereich entnommen und histologisch wurde dann ein juveniles Rhabdomyosarkom mit teils anaplastischen, teils alveolären Ausbreitungsformen diagnostiziert. Daraufhin wurde die rechte Orbita exenteriert (6.1.). Der von einer Pseudokapsel umgebene Tumor konnte vollständig entfernt werden. Der postoperative Heilungsverlauf gestaltete sich komplikationslos und am 18. 1. konnte mit der Chemotherapie begonnen werden. Es wurde das T_2-Protokoll eingesetzt (im Text erläutert), welches die Substanzen Adriamycin, Vincristin, Cyclophosphamid und Actinomycin D vorschreibt. Nach der Gabe der ersten Endoxandosis (10. 3.) kam es zu einer etwa 14 Tage anhaltenden Cystitis. Die weitere Therapie wurde ohne

schwerwiegende Nebenwirkungen toleriert. Wegen ausgeprägter Anämie waren dann, nachdem die weitere Behandlung erfolgte, 2 Bluttransfusionen nötig (6.7., 28.8.). Nach der Gabe von Actinomycin D traten multiple Hämatome und petechiale Blutungen der unteren Extremitäten auf. Eine nur wenige Tage dauernde Thrombocytopenie (unter 10 000/mm³) normalisierte sich rasch wieder auf Werte über 100 000/mm³. Der weitere Verlauf gestaltete sich ohne Komplikationen und das Kind ist mehr als 4 Jahre nach Diagnosestellung ohne Krankheitszeichen am Leben.

F.G. (männlich, 9 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom der linken Nasennebenöhle.

Anamnese und Befund:
Bei dem normal entwickelten Kind wurde 1974 eine Appendektomie und 1976 eine Adenotomie und Tonsillektomie vorgenommen. Im August 1978 zeigte sich das Kind wesensverändert und klagte über Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Schmerzen im linken Ohr. Eine Otitis media wurde antibiotisch behandelt. Bald klagte das Kind über Doppelbilder (seit 9/78), und eine zunehmende Ptosis des linken Auges war zu erkennen. Eine fast totale Ophtalmoplegie zeigte sich bei einer augenärztlichen Untersuchung. Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung wurde ein polypöser, vereiterter Tumor im linken Nasengang sichtbar. Eine Probeexzision sicherte die Diagnose eines Rhabdomyosarkoms. Die Computertomographie zeigte einen paraselläre Einbruch des Tumors in die mittlere Schädelgrube.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Hinweise auf Metastasierung bestanden nicht. Eine Operabilität gab es für diesen Tumor nicht. Chemotherapeutisch wurde das T_6-Protokoll eingesetzt (8. 9. 78). Am 2. Behandlungstag kam es bei dem Patienten zu einer deutlichen Bewußtseinseintrübung. Wegen des Verdachts eines beginnenden Hirnödems wurde eine entwässernde Therapie eingeleitet, die zu einem raschen Aufklaren des Patienten führte. Leukopenische Krisen

und Fieberschübe wurden erfolgreich bekämpft. Eine Strahlentherapie (4. 12. - 11. 1. 1979) mit einer Gesatmdosis von 4000 rad am Herd (ultrahart Röntgenstarhlen des Betatrons) wurde durchgeführt. Die Augenmotilität und der konsensuelle Lichtreflex normalisierten sich dabei, das linke Auge aber zeigte sich weiterhin amaurotisch. Eine computertomographische Kontrolluntersuchung (17. 1. 79) konnte eine Rückbildung des Tumors darstellen. Eine Probeexzision von Gewebe aus der linken Kieferhöhle zeigte keine Anteile des hier früher nachgewiesenen Sarkoms. Aufgrund des schlechten AZ erhielt der Patient Sondenernährung und hochkalorische Kost. Am 19. 2. konnte mit der Dauertherapie des T_6-Protokolls begonnen werden.

Im weiteren ist die Therapie ohne schwere Komplikationen abgelaufen und das Kind ist mehr als 3 Jahre nach Diagnosestellung ohne neue Krankheitsanzeichen am Leben.

N.A. (weiblich, 2 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom des linken, oberen, hinteren Mediastinums mit Plexuslähmung links.

Anamnese und Befund:
Eine zunehmende Muskelschwäche im Bereich des linken Armes wurde beklagt. Bei dem beinahe 2-jährigen Mädchen konnte links supraklavikulär eine derbe Resistenz getastet werden, die im Bereich einer 2 cm langen reizlosen Narbe lag, welche erst wenige Tage alt war. Eine Radialisparese, eine deutliche Abschwächung des linken TSR und eine fraglich verminderte Schweißproduktion im linken oberen Körperquadranten konnte festgestellt werden.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die Röntgenaufnahmen zeigten Verschattungen im linken Lungenoberfeld und mittleren und unteren Mediastinum. Eine Lungenoberfeldtomographie ließ auf eine Tumorlokalisation im hinteren bis mittleren Mediastinum schließen. Das Elektromyogramm des Musculus brachioradialis und deltoideus zeigte pathologische Aktivitäten und fragliche Willkürinnervationen. Eine Probeexzision wurde entnommen (4. 6. 80), und der entdifferenzierte, maligne Tumor wurde als Neuroblastom diagnostiziert. Eine Metastasierung fand sich nicht. Das Kind wurde mit dem Neuroblastomprotokoll der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie behandelt, welches die Medikamente Adriamycin, Vincristin, Endoxan und DTIC in

Kombination vorschreibt. Nach der Subtotalen Entfernung des Tumors (1. 7. 80) wurde das Präparat mehreren Pathologen vorgelegt und die Diagnose eines embryonalen Rhabdomyosarkoms gestellt. Postoperativ wurde das T_9-Protokoll eingesetzt. Am Ende des 1. Zyclus kam es zum Tumorrezidiv. Die Chemotherapie wurde unterbrochen und eine lokale Bestrahlung mit einer Herddosis von 5000 rad durchgeführt (Kobalt 60 - Gamma), (21.8. - 2.10.80). Es kam zur partiellen Remission und der 2. Zyclus wurde begonnen. Mitte des 2. Zyclus kam es erneut zu einem massiven Rezidiv, so daß mit der Fortführung dieses Protokolls keine Besserung zu erwarten war. Das Kind erhielt dann hochdosierte Methotrexat Infusionen (2x 5 g i.v.) mit anschließender Leucoverin Rescue (6. 11. 80) ohne daß eine Tumordepression eintrat. Die aus Jugoslawien stammenden Eltern kehrten daraufhin in die Heimat zurück.

Zwei Tage vor Abreise wurde noch Adriamycin (10 mg i.v.) und Cis-Platin (30 mg i.v./über 5 Stunden) verabreicht; über die Wirkung dieser Chemotherapiekombination kann keine Aussage gemacht werden.

P.G. (weiblich, 2 Jahre)

Diagnose: Alveoläres Rhabdomyosarkom

Anamnese und Symptome:
Im Mai 1975 wurde das Auftreten eines kleinen, rötlichen indolenten Knötchens in der Mitte des Philtrums beobachtet. in den folgenden 4 Wochen wuchs die Geschwulst auf ca. Kirschgröße an.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Es wurde aus dem Tumor (2 x 1,5 cm Ausdehnung, Prominenz 1,5 cm) am 4. 7. 75 eine Probeexzision entnommen und die histologische Diagnose eines alveolären Rhabdomyosarkoms gestellt. Der Tumor reichte in der Sagittalen vom Lippenrot bis an die Nasenwurzel. Eine Destruktion des Oberkiefers und des Nasenseptums lagen nicht vor. Wegen der Größe des Tumors war es nicht möglich den Tumor total zu exstirpieren. Eine Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D wurde deshalb eingeleitet. Der Tumor zeigte dabei eine deutliche Rückbildungstendenz, so daß Anfang September 1975 makroskopisch der Tumor im Gesunden - ohne jegliche verstümmelnde Maßnahmen - entfernt werden konnte. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die postoperative zytostatische Chemotherapie bestand im Plan F des Chemotherapieprotokolls der Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.

Anfang Dezember 1976 wurden 2 kleine Resistenzen oberhalb der Oberlippe operativ im Gesunden entfernt und ergaben histologisch ein Rezidiv des Rhabdomyosarkoms. Eine Strahlentherapie des Gesichtsschädels mit 5000 rad/6 Wochen wurde gleichzeitig durchgeführt. Die Chemotherapie verlief währenddessen nach Plan B des oben genannten Schemas.

Sie verursachte Leukopenien mit hochfieberhaften Infekten sowie einen Abfall des Hb auf 7,7 g%, was zu einer Bluttransfusion mit Erythrozytenkonzentrat zwang (1. 9. 75). Wegen eines neuerlichen Knotens im Narbenbereich wurde wieder eine Biopsie vorgenommen (3.11.77) die ein erneutes Rezidiv des Sarkoms ergab. Der Narbenbereich der Oberlippe wurde exzidiert und der Defekt nach FRIES verschlossen. Die Wundheilung verlief ungestört. Die Chemotherapie wurde anschließend für weitere 6 Monate fortgeführt und nach insgesamt 2 1/2-jähriger Dauer beendet. Das Kind ist nun 72 Monate nach Diagnosestellung am Leben und seit Monaten ohne Krankheitsanzeichen.

Z.D. (männlich, Neugeb.)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom im Bereich des linken Gesäßes

Anamnese und Symptome:
Im Alter von 3 Tagen wurde bei dem weiblichen Neugeborenen eine massive Schwellung im Bereich des linken Gesäßes mit Verdrängung der Mittellinie festgestellt (18. 10. 1980). Die Schwellung war hart, gerötet, zeigte keine Fluktuation und war unscharf begrenzt. Es bestand Verdacht auf ein Teratom.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die Beckenübersichtsaufnahme zeigte eine tumorbedingte Weichteilschwellung im medialen bis linksseitigen Glutealbereich, der Colon-Kontrasteinlauf eine Verdrängung des Rectums nach rechts. Bei dem Versuch einer Totalexstirpation (29. 10. 80) gelang es nicht den Tumor in toto zu entfernen, es wurde vielmehr ein diffuses infiltrierendes Wachstum distal in Richtung Oberschenkel und proximal ins kleine Becken festgestellt. Die histologische Untersuchung ergab einen wenig differenzierten, malignen Tumor welcher einem undifferenzierten Sarkom entspricht. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Am 4. 11. 1980 wurde mit der Chemotherapie nach dem Protokoll der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie begonnen. Dieses Protokoll entspricht dem T_9-Protokoll nach Rosen weitgehend, jedoch sind Methotrexat und Bleomycin nicht enthalten.

Die Chemotherapie wurde ohne Nebenwirkungen toleriert und ambulant durchgeführt.

Die Mutter berichtete später, daß das Kind am 28. 12. schlechter getrunken habe und am 29. 12. die Augen nach unten verdreht. Kurz darauf fand sie das Kind tot im Bett.

Die Sektion zeigte multiple Metastasen im Gehirn und einen Hydrocephalus internus. Im Bereich des linken Gesäßes gab es keinen Anhalt für Lokalrezidive oder Resttumor.

H.R. (männlich, 16 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom der rechten Kieferhöhle.

Anamnese und Befund:
Der 16-jährige, 1,88 m große Junge, blutete mehrmals aus der Nase und bemerkte dann eine starke nicht schmerzhafte Schwellung im Bereich des rechten Gaumens. Es handelte sich um einen hühnereigroßen prall-elastischen Tumor. Keine regionäre Lymphknotenschwellung. Röntgenologisch zeigte sich im Bereich der linken Kieferhöhle ein scharf begrenzter weichteildichter Schatten im dorso-basalen Abschnitt. Eine Probeexzision von Gewebe aus dem rechten Naseneingang ließ auf einen malignen Tumor schließen.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die histologische Diagnose ergab ein entdifferenziertes Sarkom (PE Feb. 81). Eine Chemotherapie mit den Substanzen Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid und AMD wurde sofort begonnen, gemäß dem Protokoll der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie. Nach deutlicher Remission konnte am 30. 4. 81 eine subtotale Oberkieferresektion vorgenommen werden. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, so daß eine weitere Chemotherapie (8. 5. - 11. 5. 81) verabfolgt werden konnte. Die histologische Aufarbeitung des Resektates ergab ein undifferenziertes Sarkom mit stellenweise embryonalem Charakter. Die Absetzungslinien waren tumorfrei (Knochen und Schleimhaut).

Zur Zeit wird der Junge chemotherapeutisch ambulant behandelt. Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen bestehen nicht (Juni 81) und der weitere Verlauf ist abzuwarten.

P.S. (weiblich, 8,5 Jahre)

Diagnose: Embryonales Rhabdomyosarkom der linken Paukenhöhle.

Anamnese und Befund:
Das Kind klagte anfangs über Ohrschmerzen (Dez. 80), welche unter der Diagnose einer chronischen Mittelohrentzündung mit Trommelfellmassage, Bestrahlung und Antibiotika behandelt wurden. Im Januar 1981 ist dann erstmals eine Facilislähmung aufgetreten welche nach Elektrostimulation langsam zurückging. Das Kind klagte später dann (April 81) über starke Kopfschmerzen, wobei die Facialisparese wieder erneut auftrat (komplett, links). Bei einer HNO-ärztlichen Untersuchung stellte man im linken Gehörgang Granulationspolypen fest. Daraufhin wurde links das Mittelohr eröffnet. Bei der Tympanoplastik zeigte sich stark blutendes Granulationsgewebe mit großer zentraler Perforation. Die Histologie des polypösen Gewebes ergab ein embryonales Rhabdomyosarkom.

Auf der Röntgenaufnahme nach Schüller ergab sich der Verdacht, daß der Tumor sich nach vorne in den Jochbogen und in Richtung des linken Kiefergelenkes ausbreitete.

Weiterer Verlauf und Therapie:
Die Therapie wurde nach dem Protokoll der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie begonnen und bisher ohne Nebenwirkungen toleriert. Hierunter kam es zu einer klinischen und computertomographisch nachgewiesenen Verkleinerung des Tumors.

Patienten	Alter bei Diagnose-stellung	Histolog. Typ	Lokali-sation	Sta-dium	Operation	Radiatio	Chemo-therapie	(Lokal) Rezidiv	Metastas.	Überlebens-zeit nach Diagnose-stellung
S.N. (weibl.)	20 Monate	Sarkoma Botryoides	Vagina	II	Tumorent-fernung (Uterus + oberes 1/3 der Vagina	Ø	VAC Protokoll A (Siop)	Ø	Ø	über 10 Jahre L
W.C. (männl.)	32 Monate	E RMS	Blase	II	Lapratomie mit Tumor-entfernung vollständ.	Ø	VAC	Lokalrez.	multiple Metastas.	T
R.G. (weibl.)	8 1/2 Jahre	E RMS	Schul-ter links	III	Palliative Entfernung eines gro-ßen Teiles des Tumors	Ø	VAC Protokoll A (Siop)	Ø	Ø	8 Jahre L
G.B. (weibl.)	7,3 Jahre	Alveoläres RMS + embr. Anteile	Nasopha-rynx	II	PE; Tumorent-fernung nicht vollständ.	Ø	VAC + Adria-mycin Schema D (Siop)	Ø	Ø	T an Therapie-komplika-tionen 17.6.76 1 1/2 Monate
G.D. (männl.)	1,8 Jahre	E RMS	Skapula re	II	Entfernung des Tumors + axill LK	3000 rad Ges.Dosis	VAC Protokoll A (Siop)	Ø	Ø	7 Jahre L
O.M. (männl.)	3 Monate seit Geburt	E RMS	Oberkie-fer	I - II	Wangen- + Kiefer-teilre-sektion	Ø	VAC Protokoll A (Siop)	Ø	Ø	7,5 Jahre L
K.C. (weibl.)	6 Jahre	E RMS	Introdu-ral Extrace-rebral	III	LK-Biopsie Entfernung des Tumors	4000 rad Herddosis	VAC + Adriamy-cin Schema F Siop	Ø	Ø	5 Jahre L
H.M. (weibl.)	11 Jahre	E RMS	C 6/7	III	PE	Ø	Ø	-	-	1973 T
S.K. (weibl.)	5 Jahre	Sarcoma Botryoides	Blase	II	PE Cystekto-mie	3000 rad Gesamt-dosis	T_2-Proto-koll	Ø	Ø	50 Monate L
C.M. (männl.)	4,3 Jahre	E RMS + alveol. Anteile	Orbita re	I	PE Eviszera-tio orbitae	Ø	T_2-Proto-koll	Ø	Ø	4 Jahre L
F.G. (männl.)	9 Jahre	E RMS	Nasen-neben-höhle links	II - III	PE	4000 rad Gesamt-dosis	T_6-Proto-koll	Ø	Ø	3 Jahre L
N.A. (weibl.)	2 Jahre	E RMS	Media-stinum, links oben	III	PE	5000 rad Herddosis	T_9-Proto-koll High-Dose Metho-trexat cis Platin	am Ende des 1.Zyklus während des 2. Zy-klus	Ø	Ausland T
P.G. (weibl.)	2 Jahre	alveol. RMS	Philtrum	I	Tumorent-fernung i. Gesunde PE (Narbe)	5000 rad Herddosis	präoper.: VCR AMD postop.: -Plan F -Plan B d. Proto-kolls d. Int. RMS Study	Lokalrez. Narbenber. i. Ges. entfernt Lokalrez. Narbenbe-reich entfernt	Ø	72 Monate L
Z.D. (weibl.)	Neugeb.	E RMS	Gesäß	IV	Tumorent-fernung	Ø	GPO-Prot. Cees 81-Prot.	Lokalrez.	multiple Metasta-sen im Gehirn	1,5 Monate T
H.R. (männl.)	16 Jahre	E RMS	Kiefer-höhle rechts	I - II	Subtotale Oberkie-fer resek-tion		Adria-blastin VCR CYC AMD GPO-Prot.	Ø	Ø	noch ambu-lant L
P.S. (weibl.)	8,5 Jahre	E RMS	Pauken-höhle links	II - III	PE Tympano-plastik		GPO-Prot.	Ø	Ø	noch ambu-lant L

T = gestorben L = am Leben

Zusammenfassung:

16 Kinder, die an Rhabdomyosarkom erkrankt sind mit Stadien I - IV wurden vorgestellt. Die multidisziplinäre Therapie beinhaltete operative Entfernung des Tumors, systematische adjuvante Chemotherapie (Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamid, Adriablastin und Metothrexat in Kombination. gemäß den erwähnten Protokollen).

Die meist betroffene Lokalisation war die Kopf-Hals-Nacken-Region (8/16). Histologisch dominierte der embryonale Typ des Rhabdomyosarkoms (11/16). Weibliche Kinder sind hier deutlich vermehrt von dieser Krankheit betroffen (10/16). Bei 13 der 16 Patienten konnte der Tumor den Stadien II und III zugeordnet werden.

3 Kinder starben an Disseminierung der Krankheit. Bei einem Kind verhinderte die Tumorlokalisation in der Wirbelsäule (C 6/7) bei schon ausgeprägter Tumorgröße den vollen Einsatz der Therapie und das Kind erlag der Krankheit. Bei einem weiteren Kind konnte die nach einer Pancytopenie mit Fieber auftretende Pneumonie mit Schockzustand nicht beherrscht werden. 11 der 16 behandelten Kinder sind heute noch am Leben. 9 Kinder sind nun zwischen 3 und 10 Jahren ohne Krankheitsanzeichen am Leben, 2 sind noch ambulant in Behandlung.

Stadium	(n)
I	2
II	8
III	5
IV	1

Geschlechtsverteilung	
Männlich	Weiblich
6	10

Lokalisation	(n)
Urogenital-bereich	3
Kopf-Hals-Nacken-Region	8
Mediastinum	1
Andere	4

Histologischer Typ	(n)
Embryonales Rhabdomyosarkom	11
Sarkoma Botryoides	2
Alveoläres Rhabdomyosarkom	1
Gemischtes Rhabdomyosarkom	2

VII Literaturverzeichnis

Ackermann, L.V. and Rosai, J., 1974: Surgical Pathology, 5th Edition: 1146 - 9 C.V. Mosby Company, St. Louis .

Albores-Saavedra, J.: Rhabdomyosarcoma. Prog. Clin. Cancer 1: 683 - 691, 1965 .

Albores-Saavedra, J., Butler, J.J., Martin, R.G.: Rhabdomyosarcoma. Clinopathologic considerations and report of 85 cases. In: Tumors of bone and soft tissue. Austin, Tex.: The University of Texas .

Albores-Saavedra, J., Martin, R.G., and Smith, J.L.: Rhabdomyosarcoma - A study of 35 cases. Ann. Surg. 157: 186 - 97, 1963 .

Ashton, N., Morgan, G.: Embryonal Sarcoma and rhabdomyosarcoma of the orbit. J. Clin Pathol 18: 699 - 714, 1965.

Atkinson, L. et al: Behaviour and management of soft connective tissue sarcomas, Cancer 16: 1552.

Bacon, H.E., Cancer of the Colon, Rectum and Anal Canal. Lippincott: 392, 1964.

Bale, P.M., Reye, R.D.K.: Rhabdomyosarcoma in childhood. Pathology 7: 101 - 111, 1975.

Banowsky, L. H. and Shultz, G. N.: Sarcoma of the spermatic cord and tunics: review of the literature, case report and discussion of the role of retroperitoneal lymph node dissection
J Ural., 103 : 628, 1970 .

Barnes, P. H., Maxwell, M. J.: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the middle ear: Report of a case with 12 years survival with a review of literatur.
J Laryngol Otol 86: 1145 - 1154, 1972 .

Barnes, L. and Pietruszka, M: Sarcomas of the breast: A clinicopathologic analysis of ten cases.
Ann Surg 157: 186 - 197, 1963 .

Bartholomew, T. H., Gonzales et J. R., Starling, K. A., Harberg F.J.: Changing concepts in management of pelvic rhabdomyosarcoma in children.
J Urol. 13: 613 - 616, 1979 .

Batsakis, J. G.: Urogenital rhabdomyosarcoma: histogenesis and classification, J. Uro. 90: 180, 1963 .

Belman, A. B., and Baum AS: current trends in Treatment of childhood rhabdomyosarcoma of lower genitourinary tract, Urologie 8: 31, 1976 .

Bodian, M.: Die Pathologie der bösartigen Geschwülste im Kindesalter, Päd. Fortbildungskurse, 13: 1 -12 (Karger, Basel - New York), 1964 .

Burgers, J. M. V.: Embryonaal rabdomyosarcoom. Ned. T. Geneesk. 117: 88 - 93, 1973 .

Cassady, J. R.: Radiatio therapy for rhabdomyosarcoma
Radiology 91: 116, 1968.

Cornog, J. L., Gonatas, N. K.: Ultrastrukture of rhabdomyosarcoma
J Ultrastruct Res 20 : 433 - 450, 1967.

Cannon, P. M., Legge, D. A., O'Donnel, B.: The use of percutaneus transhepatic cholangiography in a case of embryonal rhabdomyosarcoma
Br. J. Radiol. : 326, 1979.

Clatworthy, H. W., Baren, V., Smith, J. P.: Surgery of bladder and prostatic neoplasms in children.
Cancer 32 : 1157, 1973.

Cunningham, M. D., Kung, F. H.: Combined Therapy for Middle ear Rhabdomyosarcoma.
Amer. I. Dis. Child. 124 : 401, 1972.

Dargeon, H. W.: Cancer in children from birth to fourteen years of age. Amer. J. Med. Ass. 136 : 459 - 469, 1948.

Dargeon, H. W.: Tumors of childhood. A clinical treatise.
Paul B. Hoeber Inc., New York 1960.

D'Angio, G. J. and Evans, A.: Soft Tissue Sarcomas: Cancer in children 1975 : 217 - 239, spruigo verlas.

D'Angio, G. J., Farber, S., Maddock, C. L.: Potentiation of X-ray effects by actinomycin D. Radiology 73; 175 - 177, 1959.

D'Angio, G. J., Tefft, M.: Radiation therapy in the management of children with gynecological cancer. Ann. NY Acad. Sci. 142: 675 - 693, 1967.

Davis, G. L., Kissane J. M., Ishak K. G.: Embryonal Rhabdomyosarcoma (Sarcoma botryoides) of the bilary tree. Report of five cases and a review of literature. Cancer 24 : 333 - 342, 1969.

Dehner, L. P.: Pediatric surgical pathology. St. Louis, C.V. Mosby Co, 1975: 148 - 149, 688 - 689.

Dehner, L.P., Chen K.T.: Primary tumors of the external and middle ear. A clinopathologic study of embryonal rhabdomyosarcoma. Arch. Otolaryngol. 104 : 399 - 403, 1978.

Deutsch, M. and Felder H., Laryngoscope, 84 : 586, 1974.

Deutsch, M., Leon, R., Mercado, R.,: Rhabdomyosarcoma of the middle cranical fossa. Cancer 31: 1193 - 1196, 1973.

Dito, W. R., Batsakis, J. G.: Rhabdomyosarcoma of the head and neck: An appraisal of the biologic behavior in 170 cases. Arch. Surg 84: 112 - 118, 1962.

Donaldson, S. S., Castro, J. R., Wilbur, J. R., Jesse, R. H.: Rhabdomyosarcoma of head and neck in children: Combination treatment by surgery, irradiation and chemotherapy.
Cancer 31: 26 - 35, 1973.

Edland, R. W.: Embryonal Rhabdomyosarcoma. Am. J. Roentgenol. 95: 671 - 685, 1965.

Edland, R. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma. Five year survival of a patient treated by radiation and chemotherapy, Am. J. Roentgen. 99 : 400 - 403, 1967 .

Edland, R. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear. Cancer 29: 784 - 788, 1972.

Edland, R. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear. Cancer 29 : 784 , 1972.

Ehrhart, H.: Cytostatika in: Buchborn et al. Therapie innerer Krankheiten, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg New York, 2. Auflage 1974.

Ehrlich, F. E. Haas, J. E. and Kiesewetter, W. B.: Rhabdomyosarcoma in infants and children - Factors affecting long term survival. J. Pediatr. Surg. 6: 571 - 577, 1971.

Eifrig, D., Foos, R.: Fibrosarcoma of the orbit. Am. J. Ophthalmol. 67: 244 - 248, 1969 .

Ellsworth, R. M.: Rhabdomyosarcoma of the orbit. Symposium on surgery of the orbit and adnexa. Trans N. Orleans. Acad. Ophtalmol, C. V. Mosby St. Louis, Mo, 1974.

Enterline, H. T., Horn, R. C.: Alveolar rhabdomyosarcoma: A distinctive tumor type. Am. J. Clin. Pathol. 29: 356 - 366, 1958.

Enzinger, F. M.: Recent trends in soft tissue pathology. In tumors of bones and soft tissue: A collection of papers presented at the Eighth Annual Clinical Conference on Cancer 1963, at the University of Texas M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston Texas. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago: 315 - 332, 1965.

Enzinger, F. M., Lattes, R., Torlani, H.: Histological typing of soft tissue tumors. In International Histological Classification of Tumors, No. 3, World Health Organisation, Geneva, 1969.

Enzinger, F. M., Shiraki, M.: Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. Cancer 24 : 18 - 31, 1969.

Exelby, P. R.: Management of embryonal rhabdomyosarcoma in children. Surg. Clin. North Am. 54 : 849 - 857, 1974.

Farron, F. Hsu, H. H., Knox, W. E.: Fetal-Type Isoenzymes in hepatic and nonhepatic rat tumors. Cancer res. 32: 302 - 308,1972.

Fernandez, C. H., Sotow, W. W., Merino, O. R., George, S. L.: Childhood rhabdomyosarcoma: Analysis of coordinated therapy and results. Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 123 : 588 - 597, 1975.

Fish, C. A., Koch, H. F., Canales, L.: Survival in rhabdomyosarcoma of the middle ear. Cancer 29: 784 - 788, 1972.

Flament, F., Chassagne, D., Cosset, J. M., Gerbaulet, A., Lemerle, J.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the vagina in children. Europ. J. Cancer 15: 527 - 532.

Förster, A., Welte, W.: Embryonales Sarkom im urogenitalen Bereich des Kindes. Fortschr. Röntgenstr. 113: 790 - 803, 1970.

Frayer, W. C., Enterline H. T.: Embryonal rhabdomyosarcoma in children and young adults. Arch. Ophtalmol. 62: 203 - 210, 1959.

Fu, Y., Perzin, K. H.: Non-epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinopathologic study, V Skeletal muscle tumors (rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma). Cancer 37: 346 - 376, 1976.

Ghavimi, F., Exelby, P., D'Angio, G. J., Cham, W., Liebermann, P. H., Tan, C., Mike, V., Murphy M. L.: Multidisziplinary treatment of embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer 35: 677 - 686, 1975.

Ghavimi, F., Exelby, P. R., D'Angio, G. J., Whitemore, W. F., Liebermann, P. H., Lewis, J. L., Mike, V., Murphy, M. L.: Combination therapy of urogenital, embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer 32: 1178 - 1185, 1973.

Ghazali, S.: Embryonic rhabdomyosarcoma of the urogenital tract. Brit. J. Surg. 60: 124 - 128, 1973.

Göbel, U.: Supportive Maßnahmen bei der Chemotherapie des Ewingsarkoms nach dem Protokoll CESS - 81, Klin. Pädiat. 193: 245 - 250, 1981.

Göbel, U., Jürgens, H., Ebell, W. Wahn, V.: Blutbild Infektionen undsupportive Therapie während der Chemotherapie solider Tumoren nach dem T_2- und T_6-Protokoll. Klin. Pädiat. 192: 517, 1980.

Goodwin, W. E.,Mims, M. M., Young, H. H.: Rhabdomyosarcoma of the prostata in a Child: First five year survival. Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg., 59: 186, 1967.

Goravalingappa, J. P., Nanjarajiah, H., Nargund, S. B., Belagavi, C. S.: Paratesticular rhabdomyosarcoma. A case report. Indian J. of cancer, 15: 85 - 89, 1978.

Gottlieb, J. A., Baker L. J., O'Bryan, R. M., Sincovics, J. G., Hoogstraten, B., Quagliani, J. M., Rivkin, S. E., Bodey, G. P., Rodriguez, V. T., Blumenschein, G. R., Saiki, J. H., Coltmann, C., Burgess, M. A., Sullivan, P., Thigpen, T., Bottomley, R., Balzercak, S., Moon, T. E.: Adriamycin used alone and in combination for soft tissue and bone sarcoma. Cancer Chemother. Rep. (Part 3) 6: 271 - 282, 1975.

Gottlieb, J. A. et al: Improved survival with Adriamycin combinations vs Adriamycin alone in patients with metastatic sarcoma. Proc. Am. Soc. Clin. 16: 238, 1975.

Gottlieb, J. A. et al: Role of DTIC in the chemotherapy of sarcomas. Cancer Treat. Rep. 60: 199 - 203, 1976.

Gowing, N. F. C., Morgan, A. D.: Paratesticular Tumors of connective Tissue and Muscles. In the pathology of testicular tumors. Edited by Collins, D. M. and Pugh, R. C. B. P., p 78 - 82. Edinburg and London, E 8S Livingstone Ltd., 1964.

Grosfeld, J. L., Clatworthy, H. W., Newton, W. A.: Combined therapy in childhood rhabdomyosarcoma: An analysis of 42 cases. J. Pediat. Surg., 4: 637, 1969.

Grosfeld, J. L., Smith, J. P., Clatworthy, H. W.; Pelvic rhabdomyosarcoma in infants and children. J. of Urology, 107: 673, 1972.

Grosfeld, J. L., Ballantine, Th. V. N., Bähner, R. L.: Current management of childhood solid tumors. Surg. Clin. North. Amer. 56: 513 - 535, 1976.

Haas, R. J., Devens, K., Helmig, M., Janke, G., Klose, H., Lampert, F.: Rhabdomyosarkom im Kindesalter. Diagnostik und neue Therapiemöglichkeiten. Onkologie 1: 142 - 148, 1978.

Haas, J. E., Ehrlich, F. E., Kiesewetter, W. B.: Rhabdomyosarcoma in infants and children: Factors affecting long-term survival I. Pediat. surg., 6; 571, 1971.

Haglund, S., Ivemark, B I, Lagergreenc: Embryonal Rhabdomyosarcom of the middle ear primary to so-called Medullomyoblastoma of Brain. Acta otolaryngol 69: 143 - 151, 1970.

Havers, W., Schmitt, G., Stollmann, B.: Multidisziplinäre Behandlung des Rhabdomyosarkoms im Kindesalter. Helv. Paediat. Acta 34: 449 - 458, 1979.

Heys, D. M., and Snyder, W. H.: Botryoid sarcoma (rhabdomyosarcoma) of the bile ducts. Amer. J. Dis. Child. 100: 595 - 605, 1965.

Heath, J. C.: The production of malignant tumors by cobalt in the rat. Br. J. Cancer 10 : 668 - 673, 1956.

Heath, J. C.: The histogenesis of amlignant tumors induced by cobalt in the rat. Br. J. Cancer 14 : 478 - 482, 1960.

Hellmann, K. et al: Comparison of radiotherapy with and without Radoxane (ICRF 159) in the treatment of soft tissue sarcomas. Cancer 41 : 100, 1978.

Herzfeld, A.: The Distribution of Glutamat Dehydrogenase in rat tissue. Enzyme 13: 246 - 251, 1972.

Herzig, G. P.: Chemotherapy of malignant desease in: Costrini, N. V., Thosmon, W. M., Manual of medical therapeutics, Little, Brown and Cie., Boston 22nd Edition, 1977.

Heyn, R. M., Holland, R.: Treatment of rhabdomyosarcoma in Children. Proc. Am. Assoc. Cancer Res.2: 36, 1970.

Heyn, R. M.: The role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas, Cancer 35: 921, 1975.

Heyn, R. M., Holland, R., Newton, W. A.: The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children. Cancer 34: 2128 - 2141, 1974.

Hiramoto, R., Jurandowski, J., Bernecky, J., Pressmann, D.: Immunological differentiation of rhabdomyosarcoma. Cancer Res. 21: 383, 1961.

Hogan, M. J., Wood, I.: Orbital rhabdomyosarcoma: An electron microscopic study. Trans. Am. Ophthalmol, Soc. 70: 131 - 153, 1972.

Holton, C. P., Chapmann, K. P., Lackey, R. W., Hatch, E. I., Baum, E. S., Favara, B. E.: Extended combination therapy of childhood rhabdomyosarcoma, Cancer 32: 1310 - 1316, 1973.

Horn, R. C., Enterline, H. T.: Rhabdomyosarcoma: A clinopathological study and classification of 39 cases, Cancer 11: 181 - 199, 1958.

Hor, R. C., Yakovac, W. C., Kaye, R. Koop, C. E.: Cancer 8: 468, 1955.

Horvat, B. L., Caines, M., Fischer, E. R.: The ultrastructure of rhabdomyosarcoma. Am. J. clin. Path. 53: 555, 1970.

Howard, G. M., Gasten, V. G.: Rhabdomyosarcom of the orbit in brothers. Arch. Ophtalmol. 70: 319 - 322, 1963.

Hyman, G. A., Ellsworth, R. M., and Reese, A. B.: The result of combined therapy of retinoblastoma - A 9-year study of 250 cases, Acta Un Int. Cancr. 20: 407 - 410, 1964.

The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: A Preliminary report Cancer 40: 2015 - 2026, 1977.

The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: aus D'Angio, G. J. and Evans, A.: Soft tissue sarcomas, in Bloom, Lemerle, Neidhartd, and Voute, Cancer in children: 222 (Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1975).

Isaacson, C.: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the ampulla of Vater. Cancer 41: 365 - 368, 1964.

Jaffe, B. F., Box, J. E., Batsakis, J. G.: Rhabdomyosarcoma of the middle ear and mastoid. Cancer 27: 25 - 37.

Jaffe, N., Filler, R. M. Farber, S. et al: Rhabdomyosarcom in children: Improved outlook with a multidisziplinary approach. Am. J. Surg. 125; 482 - 487, 1973.

Jakobiec, F., Howard, G., Jones, I. et al: Fibrous histiocytoma of the orbit. Am. J. Ophthalmol. 77: 333 - 345, 1974.

Janovski aus Tumors of Infancy and Childhood
Campbell + Jones

Jenkin, R. D. T.: Rhabdomyosarcom in childhood, in Godden Cancer in childhood, p 157 - 170 (Pntario Cancer treatment and Research Foundation, Toronto 1972).

Jereb, B.: Local control of embryonal rhabdomyosarcoma in children by radiation therapy when combined with concomitant chemotherapy. Int. J. Radiation Oncology: 217 - 225, 1976.

Johnson, D. G.: Trends in surgery forchildhood rhabdomyosarcoma Cancer 35: 916, 1975.

Jones, Ch. B., Obermann, H. A.:Rhabdomyosarcoma of the bladder in children and in advanced age. J Urol (Balt) 91: 533 - 537, 1964.

Jones, P. G., and Campbell, P. E.: Tumours of Infancy and childhood. Blackwell Scient. Publ. Oxford-London-Edingurgh-Melbourne; 701 ff, 1976.

Jones, I. S., Reese A. B., Kraut, J.: Orbital rhabdomyosarcoma. An Analysis of 62 cases. Trans. Am. Ophtalmol. Soc. 63.: 223 - 255, 1965.

Kadish, S., Goodman, M., Wang, C.: Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. Cancer 37: 1571 - 1576, 1976.

Kilman. J. W., Clatworthy, H. W., Newton, W. A.: Reasonable surgery for rhabdomyosarcoma, Ann. Surg. 178; 346, 1973.

Knowles, D. M., Jakobiec, F. A., Potter, G. D., Jones, I. S.: Ophtalmic striated muscle neoplasms. Survey of Ophtalmology 21: 219 - 261, 1976.

Knowles, D. M., Jakobiec, F. A., Rhabdomyosarcoma of the orbit. Am. J. Ophthalmol. 80; 10 11 - 1018, 1975.

Kotecha, N. M.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the kidney. J. Urol 118: 325 - 326, 1977.

Kumar, A. P. M., Wrenn E. L., Flemmin, I. D., Hustu, H. O., Pratt, C. B.: Combined therapy to prevent pelvic exenteration for rhabdomyosarcoma of the vagina or uterus. Cancer 37: 118, 1976.

Lane, J. E.: A further report on cancer of the breast, with special reference to it's associated antecendent conditions. Reports on public health and mecical subjects, 32: London, 1926.

Lawrence, W., Jegge, G., Foot, F. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma. A clinopathologic study. Cancer 17; 361 - 376, 1964.

Lawrence, W., Hays, D. M., Moon, T. E.: Lymphatic metastsis with childhood metastasis. Cancer 39: 556, 1977.

Lawrence, W.: Regional cancer chemotherapy - An evaluation Prog. Clin. Cancer. 1: 341 - 391, 1965.

Lawrence E. A., and Donlan E. J.: Neoplastic desease in infants and children. Cancer Res, 12 : 900 - 904, 1952.

Leviton, A., Davidson, R., Gilles, F.: Neurologic manifestations of embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear cleft. J. Pediatr. 80: 596 - 602, 1972.

Levitt, L.J., Quesenberry P.J.: The effect of Lithium on murine Hematopoiesis in a liquid culture system. N. Engl. J. Med. 302: 713, 1980.

Liebner, E. J. : Embryonal rhabdomyosarkoma of head and neck in children. Cancer 37: 2777 - 2786, 1976.

Liebner, E. J.: Actinomycin D and radiation therapy. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 87: 94 - 105, 1962.

Littmann, R., Tessler, A. N., Valensi, Q.:Paratesticular rhabdomyosarcoma. A case presentation and review of literature. J. Urol 108: 290 - 292, 1972.

Livingston, R. B., Carter S. K.: Cyclophosphamide, actinomycin D, vincristine - In Single Agents in Cancer Chemotherapy, New York: 25 - 80, 257 - 278, 298 - 317, 1970.

Mac Kay, B., Luna, M., Butler, J.: Adult neuroblastoma: Electron microscopic observation in 9 cases. Cancer 37: 1334 - 1351, 1976.

Mackenzie, A. R., Whitmore, W. F., Malamed, M. R.: Myosarcomas of the bladder and prostate. Cancer 22: 833 - 844, 1968.

Mackenzie, A. R., Sharma, T. C., Whitmore, W. F., Melamed, M.R.: Non-exstirpative treatment of myosarcomas of the bladder and prostate, Cancer 28: 329, 1971.

Mahour, G. H., Soule, E. H., Mills, S. D., Lynn, H. B.: Rhabdomyosarcoma in infants and children: a clinopathologic study of 75 cases. J. pediat. Surg. 2: 402 - 409, 1967.

Malek, R. S., Kelalis, P. P.: Paratesticular rhabdomyosarcoma in childhood. J. of Urology 118: 450 - 453, 1977.

Malpas, J. S., Freeman, J. E., Paxton, A., Walker-Smith, J., Stansfield, A. G., Wood, B. B. S.: Radiotherapy and adjuvant combination chemotherapy for childhood rhabdomyosarcoma. B. M. J. 1: 247 - 249, 1976.

Mahindra, S., Bery, K., Malik, G. B., Schail, M. A., Logani, K. B.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear and mastoid. J. Laryngol. Otol. 92: 253 - 258, 1978.

Majmudar, B., Kumar, V. S.: Embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the common bile duct. A case report. Human Path. 7; 706 - 708, 1976.

Masson, J. K., and Soule, E. H.: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the head and neck. Amer. J. Surg. 110: 585, 1965.

Maurer, H. M., Rhabdomyosarcoma in children - progress and problems. In, Conflicts in childhood Cancer. Sinks, L.F., Godden, J. O., Eds., New York, Alan R. Liss: 345 - 357, 1975.

Maurer, H. M. for the I. R. S. commitee: Intergroup Rhabdomyosarcoma study (I.R.S.) - Progress Report, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 24 (Abstract). 1976.

Maurer, H. M.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (N.I.H.) Objectives and clinical staging classification. J. Pediatr. Surg. 10. : 977 - 978, 1975.

Mauro, A.: Satellite cell of sceletal muscle fibres, J. Biophys. Biochem. Cytol. 9: 493, 1961.

McAllister, R. M., Melnyk, J., Finkelstein, J. Z., et al: Cultivation in vitro of cells derived from a human rhabdomyosarcoma. Cancer 24: 520 - 526, 1969 .

McAllister, R. M., Nicholson, M., Gardner, M. B., et al: C-typ virus released from cultured human rhabdomyosarcoma cells. Nature 235: 3 - 6, 1972.

McAllister, R. M., Nelson-Rees, W. A., Johnson, E. Y., et al: Disseminated rhabdomyosarcomas formed in kittens by cultured human rhabdomyosarcoma cells. J. Natl. Cancer Inst. 47: 603 - 607, 1971.

McNeer, G. P., Cantin J., Chu, F., And Nickson, J. J.: Effectiveness of radiation therapy in the management of sarcoma of the soft somatic tissue. Cancer 22: 391 - 397, 1968.

Mendelblatt, F., Renpenning, H.: Congenital undifferentiated orbital sarcoma. Arch. Ophthalmol. 72: 459 - 462, 1964.

Miller, R. W., and Dalager, N.A.U.S. childhood cancer deaths by cell type, J. Pediatr. 85: 664 - 668, 1974.

Miller, R. W., and Fraumeni, J. F.: Cancer deaths in the newborns. Amer. J. Dis. Ch.: 186 - 189, 1969.

Miller, R. W.: Fifty two forms of childhood cancer United States mortality experience, 1960 - 1966, J. Peiatr. 75: 685 - 689, 1969.

Moore, O., and Grossi, C.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck. Cancer 12: 69, 1959.

Moss, F. P., Leblond, C.P.: Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rates. Anat. Rec. 170: 421 - 430, 1971.

Muir, A. R., Kanju, A. H. M., Allbrook D.: The structure of the satellite cells in skeletal muscle. J. Anat. 99: 435 - 444, 1965.

Nelson-Rees, W.A., McAllister, R. M., Gardner, M. B.: Clonal aspects of the C-typ virus - releasing cells of a cultured human rhabdomyosarcoma line (RD 114) in vitro. Nature (New Biol.) 236: 147 - 149, 1972.

Nelson, A. J.: Embryonal rhabdomyosarcoma. Report of 24 cases and study of the effectiveness of radiation therapy upon the primary tumor. Cancer : 64, 1968.

Neumann, H. G.: Entstehung und Behandlung von Tumoren in: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: Pharmakologie und Toxikologie, BI Wissenschaftsverlag, Mannheim, 2. Auflage, 1977.

Ober, W. B.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 75: 568, 1959

Ober, W. B., Smith, J. A., Rouillard, F. C.: Cancer 11: 620, 1958.

Ober, W. B.: and Edcomb, J. H.: Sarcoma botryoides in femal urogenital tract. Cancer 7: 75 - 91, 1954.

O'Bryan, R. M., Buce, J. K., Talley, R.W., et al: Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. Cancer 32: 1 - 8, 1973.

O'Dale: aus Clinica Pediatric Oncology, Ragab et al

Pack, G. T., Eberhart, W. F.: Rhabdomyosarcoma of scelettal muscle: Report of 100 cases. Surgery 32: 1023 - 1064, 1952.

Patton, R. B., Horn, R. C.: Rhabdomyosarcoma: Clinical and pathological features and comparison with human fetal and embryonal sceletal muscle. Surgery 52: 572 - 584, 1962.

Perez, C.A.: Basic concepts and clinical implications of radiation therapy, in Sutow, Vietty and Fernbach, Clinical pediatric oncology: 28 - 70, Mosby St. Louis, 1973.

Perk, K., Moloney, J. B.: Pathogenesis of a virus induced rhabdomyosarcoma in mice. J. Natl. Cancer Inst. 37: 581 - 590, 1966.

Perloff, M., and Holland, J. F.: Surgigal adjuvant chemotherapy Annu. Rev. Med. 28: 475 - 488, 1977.

Perry, H., and Chu F. C. H.: Radiation Therapy in the palliative management of soft tissue sarcomas, Cancer 15: 179 - 183, 1962.

Phelan, J. T., Juardo, J.: Rhabdomyosarcomas, Surgery 52: 585 - 591, 1962.

Phillips, T. L., Wharam, M., Margoleis, W. L.: Modification of radiation injury to normal tissues by chemotherapeutic agents, Cancer 35: 1678, 1975.

Pinkel, D., Pickren, J.: Rhabdomyosarcoma in children. J. Am. Med. Assoc. 175: 105 - 110, 1961.

Piver, M.S., Barlow, J. J., Wang, J. J., Shah, N. K.: Combined radical surgery, radiation therapy and chemotherapy in infants with vulvovaginal embryonal rhabdomyosarcoma, Obst. and Gynec. 42: 522 - 526, 1973.

Pollack: aus Tumors of Infancy and Childhood
Campbell and Jones

Porterfield, J. T., Zimmermann, L. E.: Rhabdomyosarcoma of the orbit; A clinopathologic study of 55 cases. Virchows Arch. Pathol Anat. 335: 329 - 344, 1962.

Pratt, C. B., James, D. H., Holton, C. P., Pinkel, C.: Combination Therapy including Vincristine for malignant solid tumors in children. Cancer Chemother. Rep. 52: 489 - 495, 1968.

Pratt, C. B.: Response of childhood rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy, J. Pediatr. 74: 791 - 794, 1969 .

Pratt, C. B., Hustu, H. O., Fleming, I. D., Pinkel, D.: Coordinated treatment of childhood rhabdomyosarcoma with surgery, radiationtherapy and combination chemotherapy, Cancer Res. 32: 606 - 610, 1972.

Ragab, A. H., Vietty T. Y., Perez, C. A., Berry, D. M.: Malignant tumours of the soft tissues, in Sutow, Vietty and Fenbach, Clinical Pediatric Oncology: 450 - 472, 1973 (Mosba St. Louis).

Ragab, A. H., Vietty, T. J., Kissane, J. M. et al: Rhabdomyosarcoma of the middle ear.: A four year survival. Cancer 30: 648 - 650, 1972.

Raney, R. B., Schanufer, L., and Donaldson, M. M: Soft tissue sarcoma in childhood. Sem. Oncol. 1 : 57, 1974.

Raney, R. B., Hays, D. M. Lawrence W., Soule, E. H., Tefft, M., and Donaldson, M. H.: Paratesticular Rhabdomyosarcoma in childhood. Cancer 42: 729 - 736, 1978.

Rappaport, H.: Tumors of the heamatopoetic system, in Atlas of Tumor Pathology Fascicle 8, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

Ratzmann, G. W., Griefhahn, B., Reddemann, H., Loren, G., Tischer, W.: Embryonale und Botryoide (Rhabdomyo-) Sarkome der Harnblase im Kindesalter: Klinische und diagnostische Probleme.

Ratzmann, G. W.: Embryonale und botryoide Rhabdomyosarkome der Harnblase im Kindesalter - Therapie und Prognose, Pädiatrie und Grenzgebiete, 17: 337 - 352, 1978.

Richards, T. S., Greengard, O.: Distribution of Glutamine, Hexosephosphate Aminotransferase in Rat Tissues, Changes with State of Differentiation. Biochem. Biophys. Acta. 304: 842 - 850, 1973.

Rietbrock, N., Bruchhausen F.: Chemotherapie in: Fülgraf G., Palm, D., Pharmakotherapie, Klinsiche Pharmakologie, Fischer Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage, 1977.

Riopelle, J. L., Theriault, J. P.: sur une furme neconnue de sarcome des parties molles: le rhabdomyosarcome alveolaire. Ann. Anat. Pathol. 1 : 88 - 111, 1956.

Rivard, G. E., Ortega, J. A., Hittle, R., Nietschke, R., and Karon, M.: Intensive chemotherapy as primary treatment of rhabdomyosarcoma of the pelvis. Cancer 36: 1593, 1975.

Rivard, G. E., Ortega, J. A., Nitschke, R., and Karon, M.: Chemotherapy, not exenteration for pelvic rhabdomyosarcoma. Pediatric Res., 7 : 352 /124, 1973.

Rodrigues, L. A., Ziskind, J.: Rhabdomyosarcoma of the larynx. Laryngol 30: 1733 - 1739, 1970.

Rokitansky, Intrascrotal Rhabdomyosarcoma in: Davis, A.E.,: Rhabdomyosarcoma of the testicle. J. Urol. 87: 148, 1962.

Rosas-Uribe, A., Luna M.A., Guinn, G. A.: Paratesticular rhabdomyosarcoma, A clinopathologic study of seven cases, Amer. J. Surg. 120: 787 - 791, 1970.

Rosen, G., Capparos, B., Mosende, C., McCormick, B., Huvos, A., Marcova, R.: Curability of Ewing's sarcomas and considerations for future therapeutic trials. Cancer 41: 888, 1978.

Rosen, G., Wollner, N., Tan, C., Wu, S.J., Hajdu, S. I., Cham, W., D'Angio, G., Murphy, M. I.: Disease free survival im children with Ewing's Sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four - drug sequential chemotherapy. Cancer 33: 384, 1974.

Russel, W. O. : A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 40 : 1562, 1977.

Ryan, G., Cliff, W., Gabbiani, G., et al: Myofibroblasts in human granulation tissue. Hum. Pathol. 5: 55 - 67.

Sagermann, R. M., Tretter, P., and Ellsworth, R. M.: The treat of orbital rhabdomyosarcoma of children with primary radiation therapy. Am. J. Roentg. 114 : 31, 1972 .

Sagermann, R. H., Tretter, P., Ellsworth, R. M.: Orbital rhabdomyosarcoma in children. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 78: 602 - 605, 1974.

Sagermann, R. H.: The role of diagnostic radiology and radiation therapy in the management of soft tissue sarcomas in children, Cancer 35: 946 - 949, 1975.

Sagermann, R. H., Cassedy, J. R., Tretter, P.: Radiation-therapy for rhabdomyosarcoma of the orbit. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 72: 849 - 854, 1968.

Scevola, A.: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the middle ear, in childhood. Presentation of a case and histogenetic considerations. Boll. Mal. Orrecch. Gola. Naso, 87: 319 - 331, 1969.

Schapira, F., Micheau, C., Junien, C.: Foetal Enzyma Pattern of two alveolar Rhabdomyosarcomas. Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 17: 896 - 9, 1972.

Schiller, M., Fallon, G., and Kilman, J. W.: Primary Rhabdomyosarcoma of the bronchus. A case report. Tha Annals of thoracic surgery, 12 : 650 - 654, 1971.

Schreiber, B. , Mellin, P.: Das embryonale Rhabdomyosarkom der Harnblase im Kindesalter, Bericht über 5 Fälle. Urologe 14: 246 - 250, 1976.

Sessions, D. G., Ragab, A. H., Vietti, T. J., et al: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Laryngoscope 83: 890 - 897, 1973.

Shafig, S. A., Gorycki, M. A., Milhorat, A. T.: An electron microscopic study of regeneration and satellite cells in human muscle, Neurology 17 : 567 - 574, 1967.

Skipper, H. E.: Adjuvant chemotherapy, Cancer 41: 936, 1978.

Smith, B. H. and Dehner, L. P.: Sarcoma of the prostate gland. Amer. J. Clin. Path. 58 : 43, 1972.

Soule, E. H., Mahour, G. H., Mills, S. D., and Lynn, H. B.: Soft tissue sarcomas of infants and children - A clinopathologic study of 135 cases, Mayo Clin. Proc. 43: 313 - 326, 1968.

Spjut, H. J. , Dorfmann, H. D., Fechner, R. E., Ackermann, L.: Tumor of bone and cartilage, in Atlas of Tumor Pathology. Second Series, Fascicle 5, Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1971.

Sronji, M. N., Donaldson, M. H., Chatten, J., Koblenzer, C. S.: Perianal Rhabdomyosarcoma in Childhood. Cancer 38: 1008 - 12, 1976.

Sternberg, W. H., Clark, W. H. and Smith, R. C., Cancer 7 : 704, 1954.

Stobbe, G. D., Dargeon, H. W.: Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck in children and adolescents, Cancer 3: 826 - 836, 1950.

Stout, A. P.: Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles. Ann. Surg. 123: 447 - 472, 1946.

Stout, A. P. Lattes, R.: Tumors of the soft tissues, in Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 1, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1967.

Sutow, W. W., Johnson, D. E., Fernandez, C. H.: Chemotherapy in multimodal managment of rhabdomyosarcoma of bladder and prostate in children. Urol. Clins. N. Am. 1: 607 - 615, 1974.

Sutow, W. W., Sullivan, M. P., Ried, H. L., Taylor, H. G., Griffith, K. M.: Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 25: 1384 - 1390, 1970.

Sutow, W. W., Vietti, T. J., Fernbach, D. J.: Clinical pediatric oncology: Mosby St. Louis 1973.

Sutow. W. W., Chemotherapeutic management of childhood rhabdomyosarcoma, in: The University of Texas, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute: Neoplasia in childhood: p 2101 - 208 (Year Book Medical Publishers, Chicago 1969).

Sutow., W. W.: Chemotherapy in childhood cancer (except Leukemia) Cancer 12: 1585 - 1589, 1965.

Sutow. W. W., Berry, D. H., Haddy, T. B., Sullivan, M. P., Watkins, W. L., Windmiller, J. Vincristine sulfate therapy in children with metastatic soft tissue sarcomas. Paediatrics 38: 465 - 472, 1966.

Tan, C., Etcubana, E., Wollner, N., et al: Adriamycin - An antitumor-antibiotic in the treatment of neoplastic desease. Cancer 32: 9 - 17, 1973.

Tan, C. T. C., Dargeon, H. W. Burchenall, J. H.: Effect of Actinomycin D on cancer in childhood. Paediatrics 24 : 544 - 561, 1959.

Tan, C., and Moore, O.: Chemotherapy for malignant tumors in children. In: Proceedings of the International Workshop in Cancer of the Head and Neck. Washington, Butterworths : 477 - 488, 1967.

Tefft, M. , Lattin, P. B., Jereb, B., Cham, W., Ghavimi, F., Rosen, G., Exelby, P., Marcove, R., Murphy, M. L., and D'Angio, G. J.: Acute and late effects on normal tissues following combined chemo- and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. Cancer 37: 1201, 1976.

Tefft, M., Jaffe, N.: Sarcoma of the bladder and prostate in children - radionale of the role of radiation therapy based on a review of literature and a report of fourteen additional patients, Cancer 32 : 1161 - 1172, 1973.

Tefft, M., Fernandez, C. H., Moon, T. E.: Rahbdomyosarcoma: Response with chemotherapy prior to radiation in patients with gross residual disease. Cancer 39: 665 - 670, 1977.

Timmons, J. W., Burgert, E. O., Soule, E. H. Gilchrist, G. S., and Kelalis, P. P.: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the bladder and prostate in childhood. Journal of Urology: 694 - 697, 1975.

Ueda, K., Groppo, R., Unger, F., Martin, L., Bove, K.: Rhabdomyosarcoma of lung arising in congenital cystic adenomatoid malformation, Cancer 40: 383 - 388, 1977.

Vawter: aus Tumors of Infancy and childhood Campbell and Jones.

Voûte, R. A.,Pinedo, H. M.: Combination chemotherapy in soft tissue sarcoma. In: Recent advances in cancer treatment. Tagnon, H. J., Statquet, M. J., New York: Raven Press, 1977.

Voûte, R. A. , and Vos, A.: Combination chemotherapy as primary treatment on children with rhabdomyosarcoma to avoid mutilating surgery or radiotherapy. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 18 : 327, 1977.

Wara, W. M.: Radiation pneumonitis: a new approach to the new derivation of time - dose factors. Cancer 32: 547, 1973.

Weichert, K. A., Bove, K. C., Aron, B. S., Lampkin, B.: Rhabdomyosarcoma in children. A clinopathologic study of 32 patients. A. J. C. P. 66 : 692, 1976.

Wilbur, J. R., Sutow, W. W., Sullivan, M. P. et al: Successful treatment of rhabdomyosarcoma with combination chemotherapy and radiotherapy. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 7 : 56 , 1971.

Wilks, S., and Moxon, S.: Lectures on Pathological Anatomy. Ed. 2. London. Brown, Green, Longmans, Roberts & Co. 465 - 466, 1875.

Willis, R. A.: Pathology of Tumors, Ed. 2. Washington, D. C., Butterworth & Co.: 743, 1960.

Willis, R. A.: The Borderland of Embryology and Pathology, Washington D. C., Butterworth & Co.: 641, 1962.

Willis, R.: Pathology of Tumors, London, Butterworth & Co. 4th. Ed. 1967.

Wolff, J. A.: Advances in the Treatment of Wilm's Tumor. Cancer 35: 901 - 4, 1975.

Wollner, N., Burchenal, J. H., Liebermann, P. H., Exelby, P., D'Angio, G., Murphy, M. L.:Cancer 37, 123 - 134, 1976.

Young, J. L.,and Miller, R. W.: Incidence of malignant tumors in U.S. children. J. Pediat. 86 : 254, 1975.

Zimmermann, L. E., Font, R. L., Andersen, S.: Rhabdomyosarcomatous differentiation in malignat intraocular medulloepitheliomas, Cancer 30: 817 - 835, 1972.

Zimmermann, L. E., Font, R. L.:Granulocytic Sarcoma. Am. J. Ophthalmol. 80 : 975 - 990, 1975.

Herrn Prof. Dr. U. Göbel
danke ich für die
Überlassung des Themas
sowie für seine
Unterstützung bei der
Durchführung.

Ich erkläre hiermit
an Eides Statt,
daß ich die vorliegende
Arbeit ohne unerlaubte
Hilfen angefertigt,
das benutzte Schrifttum
vollständig angegeben habe
und diese Arbeit noch von
keiner anderen Fakultät
abgelehnt worden ist.

Lebenslauf

Name	Andrea Frida Alice F l e i n e r
geboren	08.August 1957 in Ulm/Donau
Eltern	Dr.med. Rolf Fleiner Ingeborg Fleiner, geb. Spoun
Schulen	1964 - 1968 Grundschule 1968 - 1976 Gymnasium Ulm
Studium	Fachgebiet Medizin WS 76/77 Universität Münster SS 77 Universität Kiel WS 77/78 Universität Düsseldorf SS 82 Universität Heidelberg (Prakt. Jahr am Lehrkrankenhaus in Heilbronn)
Prüfungen	1978 Physikum Universität Düsseldorf 1979 1. Staatsexamen Universität Düsseldorf 1982 2. Staatsexamen Universität Düsseldorf 1983 3. Staatsexamen Universität Heidelberg

Heidelberg, im Mai 1983